

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE PSICOLOGÍA

Departamento de Psicología Básica II (Procesos Cognitivos)



TESIS DOCTORAL

**Estudio del rendimiento cognitivo en pacientes con temblor esencial.
Comparación con controles y enfermedad de Parkinson**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Verónica Puertas Martín

Directores

**Sara Fernández Guinea
Alberto Villarejo Galende
Julián Benito León**

Madrid, 2016

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID
FACULTAD DE PSICOLOGÍA
Departamento de Psicología Básica II
(Procesos Cognitivos)



ESTUDIO DEL RENDIMIENTO COGNITIVO EN
PACIENTES CON TEMBLOR ESENCIAL.
COMPARACIÓN CON CONTROLES Y
ENFERMEDAD DE PARKINSON.

PRESENTADA POR
Verónica Puertas Martín

Bajo la dirección de la doctora y doctores:

Sara Fernández Guinea
Alberto Villarejo Galende
Julian Benito León

MADRID, 2015

A mi familia y en especial a ti, Ismael.

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a mis tutores de tesis por apoyarme y ayudarme a lo largo de este trabajo.

A Sara Fernández Guinea por su optimismo y rapidez de revisión en el tiempo de realización.

Alberto Villarejo para el que nunca hubo un no o un ahora no puedo. Y que siempre me ha apoyado a lo largo de mi carrera.

A Julian Benito León por darme la posibilidad de poder trabajar en temblor esencial y los comentarios tan beneficiosos que ha relaizado al trabajo.

Álvaro Sánchez Ferro por crear la necesidad de estudio cognitivos en estos pacientes y por el apoyo incondicional recibido todo este tiempo. Y a Juan Pablo Romero por lo fácil que fue trabajar con él.

También agradecer a Rocío Trincado y a David Loria por estar allí y responder todas mis dudas estadísticas en cualquier momento y lugar.

A Félix Bermejo Pareja por darme la oportunidad de trabajar en su unidad y gracias a sus críticas, he podido crecer y ser constante.

A los administrativos, y demás personal de la unidad de neurología por los posibles errores en las citas, secuestros de despachos y demás travesuras.

A Tomás, que no me ha dejado abandonar en ningún momento, que ha estado siempre que lo he necesitado, por ser como es y darme tanta felicidad.

A mi familia y amigos por el apoyo y la tolerancia de mis ausencias.

ÍNDICE

ÍNDICE GENERAL

RESUMEN / ABSTRACT

CAPÍTULO I: INTRODUCCIÓN

CAPÍTULO II: MARCO TEORICO

2.1. TEMBLOR ESENCIAL (TE)

- 2.1.1 Temblor subtipos y diagnóstico diferencial
- 2.1.2 Epidemiología.
- 2.1.3 Estudios patológicos
- 2.1.4 Neuroimagen
- 2.1.5 Estudios genéticos
- 2.1.6 Síntomas no motores
- 2.1.7 Estudios cognitivos
 - 2.1.7.1 Estudios sobre el tema
 - 2.1.7.2 Resumen de las principales alteraciones cognitivas en el temblor esencial.
 - 2.1.7.2.1 Evaluación cognitiva global e inteligencia premorbid
 - 2.1.7.2.2 Atención-concentración y tiempos de reacción
 - 2.1.7.2.3 Capacidades Visuoespaciales
 - 2.1.7.2.4 Memoria
 - 2.1.7.2.5 Lenguaje.
 - 2.1.7.2.6 Funciones ejecutivas
 - 2.1.7.2.7 Conclusión
- 2.1.8 Estudios de Rasgos de Personalidad en el temblor esencial
- 2.1.9 Depresión y ansiedad en el temblor esencial
- 2.1.10 Tratamiento

2.2. ENFERMEDAD DE PARKINSON (EP)

- 2.2.1 Epidemiología
- 2.2.2 Signos y síntomas motores
- 2.2.3 Síntomas no motores
- 2.2.4 Factores de riesgo
- 2.2.5 Factores genéticos
- 2.2.6 Fisiopatología
- 2.2.7 Confirmación de diagnóstico
- 2.2.8 Estudios cognitivos en la EP.
 - 2.2.8.1 Alteración cognitiva leve
 - 2.2.8.2 La demencia en la EP
- 2.2.9 Alteraciones neuropsiquiátricas asociada a la EP

2.3. COMPARACIÓN ENTRE TEMBLOR Y PARKINSON

- 2.3.1 Estudios Epidemiológicos
- 2.3.2 Estudios de neuroimagen
- 2.3.3 Estudios neuropatológicos
- 2.3.4 Estudios genéticos
- 2.3.5 Relación clínica

- 2.3.5.1 El temblor
- 2.3.5.2 La Bradicinesia
- 2.3.5.3 Síntomas no motores
- 2.3.6 Perfil neuropsicológico

CAPÍTULO III. OBJETIVOS E HIPÓTESIS

CAPÍTULO IV. MÉTODO

4.1. PARTICIPANTES

- 4.1.1 Descripción
- 4.1.2 Criterios de inclusión
- 4.1.3 Criterios de exclusión
- 4.1.4 Información médica

4.2. ASPECTOS ÉTICOS

4.3. MATERIALES Y PROCEDIMIENTOS

- 4.3.1 Escalas de evaluación de la gravedad motora
 - 4.3.1.1 Escala de Fahn-Tolosa-Marín
 - 4.3.1.2 Escala de evaluación unificada de la enfermedad de Parkinson
 - 4.3.1.3 Escala de Hoehn y Yahr
 - 4.3.2 Protocolo Neuropsicológico
 - 4.3.2.1 Mini-examen cognoscitivo de Lobo
 - 4.3.2.2 Dígitos directos e indirectos WAIS-III
 - 4.3.2.3 *Trail Making Test*
 - 4.3.2.4 Clave de números WAIS-III
 - 4.3.2.5 Test de *Stroop*
 - 4.3.2.6 Test de orientación de líneas de Benton
 - 4.3.2.7 Test de Hooper
 - 4.3.2.8 Lista de palabras WMS-III
 - 4.3.2.9 Test de memoria visual de breve, revisado
 - 4.3.2.10 Test de fluencia fonética, FAS
 - 4.3.2.11 Test de fluencia semántica, animales
 - 4.3.2.12 Test de vocabulario de Boston
 - 4.3.2.13 Semejanzas WAIS-III
 - 4.3.2.14 Test de la torre de Londres
 - 4.3.2.15 Test de clasificación de cartas de Wisconsin
 - 4.3.2.16 Bateria de evaluación frontal
 - 4.3.3. Escalas de evaluación del estado emocional y personalidad
 - 4.3.3.1 Escala de depresión de Hamilton
 - 4.3.3.2 Inventario de evaluación de la personalidad
- ### **4.4. ANÁLISIS DE DATOS**

CAPÍTULO V. RESULTADOS

5.1 DATOS DEMOGRÁFICOS Y MÉDICOS

5.2 RENDIMIENTO COGNITIVO DE LOS TRES GRUPOS

5.3 INFLUENCIA DE LA GRAVEDAD Y LA EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD EN LA REALIZACIÓN DE LAS PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS

5.4 INFLUENCIA DEL CONSUMO DE FÁRMACOS EN EL RENDIMIENTO EN LOS TEST NEUROPSICOLÓGICOS

5.5 MODELO DE REGRESIÓN LINEAL, VARIABLES NEUROPSICOLÓGICAS AJUSTADAS POR VARIABLES SOCIOMÉDICAS

5.6 PUNTUACIÓN DE LOS GRUPOS EN LA ESCALA DE DEPRESIÓN

5.7 PERFIL DE PERSONALIDAD DE LOS TRES GRUPOS

CAPÍTULO VI. DISCUSIÓN

6.1 RESUMEN DE RESULTADOS

6.2 ANÁLISIS DE HIPÓTESIS

6.3 FORTALEZAS Y LIMITACIONES DEL ESTUDIO

6.3.1 Fortalezas

6.3.2 Limitaciones

6.4 FUTURAS LÍNEAS DE INVESTIGACIÓN

CAPÍTULO VII. CONCLUSIONES.

CAPÍTULO VIII. BIBLIOGRAFÍA

CAPÍTULO VIII. ANEXOS

ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO AL PACIENTE

ANEXO 2. ESCALAS MOTORAS

ANEXO 3. PROTOCOLO COGNITIVO

ANEXO 4. ENFERMEDADES CONCOMITANTES

ANEXO 5. MEDICACIONES.

ANEXO 6. PUNTUACIONES ESCALARES EN LOS DIFERENTES GRUPOS

ANEXO 7. PUBLICACIONES RELACIONADAS CON LA SIGUIENTE TESIS

ÍNDICE TABLAS.

Tabla 1. Definiciones de temblor.

Tabla 2. Causas de temblor.

Tabla 3. Resumen de los principales estudios que comparan sujetos TE y controles en los test cognitivos.

Tabla 4. Resumen de los resultados de los diferentes estudios en los test de atención y velocidad de procesamiento y MMSE.

Tabla 5. Resumen de los resultados de los diferentes estudios en los test relacionados con la capacidad visoespacial.

Tabla 6. Resumen de los resultados de los diferentes estudios en los test relacionados con memoria verbal y visual.

Tabla 7. Resumen de los resultados de los diferentes estudios en los test relacionados con lenguaje.

Tabla 8. Resumen de los resultados de los diferentes estudios en los test relacionados con funciones ejecutivas.

Tabla 9. Resumen de los principales estudios que comparan sujetos TE y controles en test de depresión.

Tabla 10. Criterios diagnósticos de la enfermedad de Parkinson del banco de cerebros del Reino Unido.

Tabla 11. Síntomas no motores de la EP.

Tabla 12. Comparación entre Temblor esencial y enfermedad de Parkinson.

Tabla 13. Resumen de los principales estudios que comparan sujetos TE y EP en los test cognitivos.

Tabla 14. Resumen de los principales estudios que comparan sujetos TE, EP y controles en test de depresión.

Tabla 15. Datos sociodemográficos y de evolución de la enfermedad.

Tabla 16. Datos médicos, variables de comorbilidad y evolución.

Tabla 17. Rasgos neurológicos más relevantes de los sujetos con TE y EP.

Tabla 18. Datos de los estudios neuropsicológicos de tres grupos.

Tabla 19. Correlaciones de la gravedad motora con los test cognitivos.

Tabla 20. Correlaciones de la variable número de fármacos con los test cognitivos.

Tabla 21. Modelo de regresión lineal.

Tabla 22. Puntuaciones medias en la escala de depresión.

Tabla 23. Resultados del cuestionario PAI.

Tabla 24. Variables relacionadas con enfermedades cerebrovasculares.

Tabla 25. Datos médicos, otras enfermedades concomitantes.

Tabla 26. Rendimiento de los grupos por debajo o igual de la puntuación 40.

ÍNDICE DE GRÁFICOS

Gráfico 1. Puntuaciones medias de los tres grupos en el MEC.

Gráfico 2. Puntuaciones medias de los tres grupos en la prueba de dígitos del WAIS-III.

Gráfico 3. Puntuaciones medias de los tres grupos en las subpruebas del TMT.

Gráfico 4. Puntuaciones medias de los tres grupos en el test de clave de números.

Gráfico 5. Puntuaciones medias de los tres grupos en la prueba de interferencia de *Stroop*.

Gráfico 6. Puntuación media de los tres grupos en el test de Hooper y en el test de orientación de líneas de Benton.

Gráfico 7. Puntuación de medias de los tres grupos en la prueba de memoria verbal.

Gráfico 8. Puntuaciones de medias de los tres grupos en el test de memoria visual.

Gráfico 9. Puntuaciones medias de los tres grupos en los test relacionados con lenguaje.
Gráfico 10. Puntuaciones medias de los tres grupos en las medidas de la ToL.
Gráfico 11. Puntuaciones media de los tres grupos en las medidas del WSCT.
Gráfico 12. Puntuaciones medias de los tres grupos en la batería FAB.
Gráfico 13. Puntuaciones medias de los tres grupos en las diferentes subescalas de la escala de personalidad PAI.
Gráfico 14. Relaciones del tálamo con otras estructuras cerebrales.
Gráfico 15. Modelo analítico conductual del TE, alteración física y psico-social. (Lundervold y Poppen, 1995).
Gráficos 16. Diagramas de cajas de las puntuaciones T de los diferentes test y los diferentes grupos.

ÍNDICE DE IMÁGENES

Imagen 1. Test de orientación de líneas de Benton (Benton *et al.*, 1983).
Imagen 2. Lámina del test de Hooper (Hooper., 1983).
Imagen 3. Ejemplo de un ítem de la Tol, estímulo dos.

RESUMEN

El temblor esencial es la segunda enfermedad neurológica más frecuente, y en población anciana una de las más incapacitantes.

En la actualidad ha crecido el debate sobre los problemas no motores asociados al temblor esencial, y han sido varios los estudios que han encontrado un rendimiento cognitivo bajo en los sujetos con temblor esencial en comparación con datos normativos y con controles. Pero estos estudios tienen un tamaño muestral pequeño o utilizan protocolos cognitivos breves.

En este trabajo utilizamos una muestra mayor de sujetos con temblor esencial comparando su rendimiento cognitivo, su perfil de personalidad y puntuación en depresión con un grupo de sujetos sanos y con un grupo de enfermos de Parkinson, entidad que tiene características comunes con el temblor esencial.

Los objetivos del presente estudio son describir el perfil cognitivo de los pacientes con temblor esencial, estudiar las variables de personalidad y los síntomas depresivos en comparación con el grupo control y el grupo de pacientes con Parkinson.

Seleccionamos 96 sujetos, donde 32 sufren temblor esencial, 32 enfermedad de Parkinson y 32 sujetos sanos, homogéneos en edad, sexo y nivel educativo. Recogimos datos de diferentes variables médicas. Aplicamos una batería neuropsicológica completa que evaluaba funciones atencionales, visuoespaciales y ejecutivas, memoria verbal y visual y lenguaje, además de pasar un test de evaluación de alteraciones emocionales y de personalidad.

Para los análisis estadísticos utilizamos el análisis de varianza para comparar entre grupos en las variables cuantitativas y el chi-cuadrado para las cualitativas. Aplicamos correlaciones para estudiar la relación de la gravedad y evolución de la enfermedad con los diferentes test. Y realizamos un modelo de regresión con los test como variable dependiente y las diferentes variables sociodemográficas como independientes.

El resultado del estudio es que sí existen diferencias cognitivas entre los temblores esenciales y el grupo control, en diferentes dominios cognitivos: atención, funciones ejecutivas, memoria verbal y lenguaje. Pero no se observan diferencias en el rendimiento cognitivo al compararse con los sujetos con Parkinson.

La puntuación del test de depresión no existen diferencias entre los grupos. En la escala de personalidad sí se observa que los sujetos con temblor esencial muestra más ansiedad y depresión que los sujetos control, mientras que solo se diferencian en la subescala de trastorno límite con los enfermos de Parkinson.

Con estos resultados concluimos que existen diferencias entre los sujetos con temblor esencial y los sujetos sanos en el rendimiento cognitivo, por tanto, la enfermedad sí está influyendo en el rendimiento cognitivo de los pacientes con esta entidad. Pero no observamos diferencias cognitivas con los participantes con enfermedad de Parkinson por lo que ambas enfermedades tienen puntos en común, ya sea a nivel estructural cerebral o como otros autores defienden, sean entidades de un mismo continuo.

ABSTRACT

Essential tremor is the second most common neurological disease, and is one of the most disabling in elderly population.

Currently, the debate on non-motor problems associated with essential tremor has grown, and several studies have found a low cognitive performance in patients with essential tremor compared with normative data and controls groups. But these studies had small sample size or used short cognitive protocols.

In this paper, we used a larger sample of subjects with essential tremor, comparing their cognitive performance, personality profile and depression score with a group of healthy subjects and with a group of patients with Parkinson disease, this entity has common features with essential tremor.

The aims of this study are to describe the cognitive profile of patients with essential tremor, studying personality variables and depressive symptoms compared all to the control group and patients with Parkinson.

We selected 96 subjects which 32 suffer from essential tremor, 32 Parkinson disease and 32 healthy subjects, homogeneous in age, sex and educational level. We collected data from different medical variables. We apply a comprehensive neuropsychological battery evaluating attentional, visuospatial and executive functions, verbal and visual memory and language, in addition to passing an evaluation test of emotional disturbances and personality.

For statistical analysis, we used analysis of variance to compare between groups for quantitative variables and the chi-square test for qualitative variables. Correlations applied to study the relationship of the severity and progression of the disease with different test. And we made a regression model with the test as the dependent variable and sociodemographic variables as independent.

The result of the study shows that there are cognitive differences between essential tremor and control groups in different cognitive domains: attention, executive functions, verbal memory and language. However, no differences were seen in cognitive performance when compared to subjects with Parkinson.

The punctuations in depression test did not show differences among the studied groups. In the personality scale some differences were seen, as subjects with essential tremor shown more anxiety and depression than control subjects, while there were only differences in the borderline features subscale with Parkinson disease subjects.

With these results, we conclude that there are differences between subjects with essential tremor and healthy subjects in cognitive performance, thus the disease is influencing cognitive performance in patients with this condition. However, we do not observe cognitive differences with participants with Parkinson's disease so that both diseases have some points in common, either cerebral structural or as other authors defend, both diseases are entities of the same continuum.

CAPÍTULO I.

INTRODUCCIÓN

El Temblor Esencial (TE) es una de las enfermedades neurológicas más prevalentes en la población de mayores después del síndrome de piernas inquietas.

Esta entidad ha sido considerada como leve y durante mucho tiempo no fue estudiada como se merece. En la actualidad, se está replanteando esta idea de su carácter leve, e incluso se ha planteado su inclusión dentro de las enfermedades neurodegenerativas. Por esto, es necesario el estudio en profundidad de una entidad tan frecuente, y que en muchos casos resulta molesta y puede ser incapacitante para quién la sufre. Estos pacientes presentan con frecuencia quejas subjetivas de problemas de atención y memoria, lo que implica que es necesario conocer el rendimiento cognitivo en el TE, para dar una explicación a estos pacientes en el ámbito clínico y plantear un tratamiento eficaz.

Otro aspecto problemático del TE, es el diagnóstico, que se realiza a través de la observación clínica, ya que no existen unos marcadores fisiológicos o biológicos específicos para el TE. Esta falta de pruebas biológicas, unida a la alta heterogeneidad de la enfermedad, hace necesario que se busquen y estudien más marcadores biológicos, entre ellos los cognitivos.

Los estudios sobre cognición realizados hasta la actualidad en TE han sido escasos y tienen limitaciones, como por ejemplo,—un limitado número de casos, una amplia variabilidad en las baterías psicométricas aplicadas por cada autor, ausencia de un adecuado grupo control en muchos de los casos, etc. Deuschl & Elble, 2009, defienden que existen muchas limitaciones en los estudios con temblor: por ejemplo, los criterios de selección de los participantes que hace que en su mayoría participan pacientes con un TE grave y de larga duración, la mayoría son seleccionados de series de pacientes sometidos a estimulación cerebral profunda con la presencia de consumo de sedantes y de depresión, etc. Todo esto hace que el perfil cognitivo de los pacientes con TE no esté bien establecido.

Esta Tesis Doctoral tiene como principal objetivo profundizar en el conocimiento de esta enfermedad, el TE, y para ello, ha conseguido reunir a un número amplio de sujetos con TE, y compararlos con sujetos sanos, pero sobre todo, con pacientes con enfermedad de Parkinson, con los que comparten ciertos aspectos y que a veces se confunden en su diagnóstico. Se ha conseguido un gran reto como era el estudiar grupos homogéneos, y emplear una amplia batería de pruebas neuropsicológicas y de tests para analizar además aspectos emocionales y de la personalidad de todos ellos.

Por ello, en este estudio aumentamos la muestra de los sujetos comparándolos con un grupo control homogéneo y para acercarnos más al conocimiento del TE, lo comparamos con otra enfermedad que comparte aspectos con ella, como es la enfermedad de Parkinson. No solo hemos homogeneizado grupos, además evaluamos con una extensa batería neuropsicológica y analizamos otros aspectos emocionales y de la personalidad en los tres grupos.

CAPÍTULO II.

MARCO TEÓRICO

2.1 TEMBLOR ESENCIAL

El Temblor Esencial (TE) es la segunda enfermedad neurológica más prevalente en el anciano después del síndrome de las piernas inquietas (Louis y Ferreira, 2010). Se trata de una entidad de etiología desconocida, que fue descrita por primera vez por Prietro Burresi en 1874 (Louis, 2005).

El temblor, como síntoma, se define como un movimiento anormal oscilante, rítmico e involuntario de cualquier parte del cuerpo. Numerosas enfermedades pueden producir temblor, pero la causa más frecuente es el TE. Aunque existen criterios específicos para el diagnóstico de la enfermedad, todo lo que se requiere es la presencia de temblor postural o de acción que aparece normalmente en manos y antebrazos, sin que haya una causa para explicarlo (Deuschl *et al.*, 1998). En la tabla 1 se recogen las definiciones de temblor y de otros tipos de movimientos anormales, realizadas por Elia, & Binit, 2014.

Tabla 1: Definiciones de temblor.

| Tipos de movimientos involuntarios |
|---|
| <i>Temblor</i> : son movimientos oscilantes, regulares y rítmicos, involuntarios de una o varias partes del cuerpo. |
| <i>Distonía</i> : contracciones musculares sostenidas que causan torceduras y movimientos repetitivos involuntarios que se traducen en posturas anormales. |
| <i>Corea</i> : contracciones irregulares que no son repetitivas ni rítmicas, pero parecen fluir de un músculo al siguiente. |
| <i>Disquinesia</i> : anormales e involuntarios en todo el organismo, frecuentemente con corea como el mayor componente. |
| <i>Asterixis</i> : alteración neuromuscular que consiste en la aparición involuntaria de interrupciones rítmicas de una contracción muscular voluntaria. |
| <i>Mioclónías</i> : movimientos fugaces de excitación o relajación muscular que resultan en una contracción continua y rápida del músculo. |
| Tipos de Temblor |
| <i>Reposo</i> : Ocurre cuando el músculo está en relajación. |
| <i>Acción</i> : Postural, cinético, de intención, específico de tarea e isométrico (incluye el ortostático), aparece con la contracción muscular de resistencia sin movimiento donde se ve afectada una parte del cuerpo. |

Basada en: (Elia, Binit, 2014)

El temblor de acción típico del TE suele ser de poca amplitud, pero de alta frecuencia, 5-10 Hz (Ruonala *et al.*, 2013), y tiende a aumentar a causa del estrés o la ansiedad, por la actividad física o la fatiga. El temblor de acción es aquel que aparece cuando se usan los músculos de determinada zona de forma voluntaria. Este temblor hay que diferenciarlo del temblor de reposo, característico de la Enfermedad de Parkinson (EP), que aparece cuando los músculos no realizan movimientos. El temblor de intención suele aparecer en las patologías cerebelosas y en la esclerosis múltiple. En la tabla 2 podemos ver otras causas de temblor, recogidas por Elia & Binit (2014).

Tabla 2: Causas de temblor.

| |
|---|
| Temblor fisiológico |
| Temblor esencial |
| Enfermedad de Parkinson |
| Temblor ortostático |
| Temblor distónico |
| Temblor inducido por medicamentos: ácido valproico, neurolepticos (haloperidol, flupenthixol, quetiapina, risperidona, olanzapina), litio, inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina, agonistas- β (albuterol), estimulantes del sistema nervioso central (metilfenidato, cafeína), depresores del sistema nervioso central (marihuana), fenómenos rebotes (etanol, benzodiacepinas, antieméticos (metoclopramide, prochlorperazine) |
| Temblor lesional: esclerosis múltiple, ictus, postraumatismos cerebrales |
| Temblor cerebeloso |
| Temblor distónico |
| Otros temblores degenerativos: X frágil, mioclonías-distonías |
| Temblor psicógeno |

Basada en: Elia & Binit (2014)

El comienzo del TE puede producirse a cualquier edad. A medida que avanza la edad del paciente la amplitud del temblor se incrementa, mientras la frecuencia suele decrecer. Esta amplitud del temblor se correlaciona con la discapacidad funcional, que es mayor en el temblor de las manos. Muchos pacientes con TE muestran problemas en comunicación, trabajo, ajustes emocionales, manejo de la casa y tareas de ocio entre otras áreas (Bain *et al.*, 1993, Koller, Biary & Cone, 1986). Aproximadamente el 50 %

de individuos con TE encuentran dificultades para realizar sus actividades de la vida diaria (Bain *et al.*, 1993) y el 20 % encuentra problemas en el trabajo, hasta el límite de dejarlo o reducir responsabilidades, ya sea por el problema motor u otra discapacidad (Metzer, 1992).

Se conoce que la prevalencia del TE aumenta con la edad y un 50% de los casos ocurren en familias donde hay algún otro miembro afecto. Esto sugiere que el envejecimiento y la historia familiar de TE son importantes factores de riesgo (Louis & Zheng, 2010). También se han estudiado posibles factores ambientales que contribuyen a la aparición del temblor como el Harmano o la β -Carbolina, una neurotoxina muy potente (Louis, 2008).

Al TE se atribuyó durante años un carácter benigno y estático. No obstante, ya Critchley & Greenfield (1948) consideraron la posibilidad de un origen degenerativo, considerando al TE como una variante incompleta o prematura de las atrofias cerebelosas. Pero, no ha sido hasta la última década, cuando muchos autores han empezado a considerar a esta patología como una enfermedad neurodegenerativa (Bermejo-Pareja, 2011; Bonuccelli, 2012). Esto ha llevado a que se contemple al TE no sólo como un problema motor, sino como una entidad más compleja, que comprende también síntomas no motores como ansiedad, depresión, pobre calidad del sueño, reducción subjetiva de la audición o alteraciones cognitivas (Chandran & Kumar Pal, 2012).

2.1.1 Temblor esencial: subtipos y diagnóstico diferencial.

Se han realizado varias clasificaciones del TE a lo largo de la historia. En 1981 (Koller, Hubble & Busenbark, 1994) diferenciaron el TE en cuatro tipos: el tipo I se caracterizaba por un exagerado temblor fisiológico; el Tipo II por una patología benigna del TE (con historia familiar y la mejora con el consumo de alcohol o de propanolol,

dato característico de esta enfermedad); el tipo III mostraba una patología grave de TE (sin historia familiar y sin respuesta al consumo de alcohol o de propanolol); por último, el tipo IV presentaba sintomatología de TE pero asociado a otra condición neurológica, como neuropatología periférica o distonía.

En 2009 Deuschl & Elble proponen una nueva clasificación del TE, que es la más usada en la actualidad, que divide el TE en heredado, esporádico y senil. El TE heredado comprendería a sujetos que cumplen de forma clara los criterios de TE y presentan una inequívoca historia familiar, con comienzo del TE antes de los 65 años. La forma de TE esporádico engloba sujetos que cumplen todos los criterios para TE con o sin historia familiar previa. Y por último el TE senil son pacientes que cumplen los criterios para TE, con o sin historia familiar de temblor, pero que desarrollan la enfermedad después de los 65 años.

También se han realizado divisiones en función de la clínica de la enfermedad (Louis, Ford & Barnes, 2000), clasificando al TE según la edad de comienzo (segunda-tercera década versus sexta-séptima década). También se clasificó según la distribución anatómica del temblor (temblor de cabeza, temblor de brazos y cabeza o temblor de brazos), o la velocidad de progresión (rápida o lenta).

Recientemente se ha realizado una nueva clasificación teniendo en cuenta el fenotipo de la enfermedad realizada por Teive (2012), donde clasifica el TE en cinco grupos. El primer grupo consiste en los sujetos que presentan temblor en manos, temblor postural y/o cinético simétrico, con movimientos de flexión-extensión de las manos/brazos y un movimiento de adducción-abducción de los dedos. El segundo grupo muestra temblor de cabeza que normalmente se asocia con temblor leve de manos que suele aparecer antes del temblor de cabeza. El tercer grupo es el temblor de mandíbula que suele aparecer en reposo. El cuarto grupo muestra temblor en lengua y voz suele

venir asociado a temblor de manos. Y el último grupo muestra temblor en tronco, piernas y pies (se trata de un temblor infrecuente).

2.1.2 Epidemiología.

El temblor esencial afecta entre un 0,1% y un 6,0% de la población, dependiendo de los criterios de inclusión (Louis & Ferreira, 2010). Esta proporción se estima que se incrementa de forma exponencial en la población mayor de 65 años, llegando a situarse entre un 4,6-14,3% en este subgrupo de edad (Benito-León, 2009; Benito-León, 2011). Es de esperar que en los próximos años el número de personas con TE aumente de forma significativa conforme más longeva sea la población (Labiano-Fontcuberta & Benito-León, 2012).

En el estudio de Rochester se describió que la incidencia de temblor aumentaba en función de la edad, con una incidencia en el grupo de edad de 60-69 años de 58,6 por 100.000 personas-año; de 76,6 en el grupo de edad de 70–79 años y de 84,3 en mayores de 80 años (Rajput, Offord, Beard & Kurland, 1984).

El estudio NEDICES (*Neurological Diseases in Central Spain*), en consonancia con otros estudios poblacionales, ha demostrado que el TE es el trastorno del movimiento más prevalente, un 4.8% de la muestra NEDICES lo padecía (Intervalo de Confianza (IC) (95%): 4,2-5,4) y también mostraba una alta incidencia 616 por 100.000 personas-año (Benito-León, Bermejo-Pareja, Morales, Vega & Molina, 2003, Benito-León *et al.*, 2005).

En el TE hombres y mujeres pueden estar igualmente afectados. En el estudio NEDICES la prevalencia para hombres era de 4,6% (IC (95%): 3,7-5,4) y para mujeres de 5,0% (IC (95%):4,2-5,8) (Benito-León *et al.*, 2003). También hay una clara influencia genética en la enfermedad, alrededor de un 60 % de los sujetos que presentaban TE reconocían tener historia familiar.

2.1.3 Estudios neuroanatómicos.

Hasta hace pocos años, el sustrato anatomopatológico del TE era completamente desconocido. En un estudio realizado por Rajput, Rozdilsky, Ang & Rajput (1991), no encontraron ninguna lesión neuropatológica específica en 14 sujetos que estudiaron, pero no usaron grupo control para comparar. Louis, Honig, Vonsattel, Maraganore, Borden & Moskowitz (2005) identificaron por primera vez, en un estudio *post mortem* de un paciente con temblor esencial, la presencia de cuerpos de Lewy localizados de forma restringida en el *locus coeruleus*.

En la actualidad, la evaluación patológica del cerebro de pacientes con TE no muestra consistencia, ni una única alteración, pero se han descrito dos patrones posibles (Louis & Vonsattel, 2008; Louis *et al.*, 2007; Louis, 2010). En un primer grupo (hasta el 75% de los cerebros estudiados) se describen alteraciones degenerativas en el cerebelo, como pérdida de células de Purkinje e incremento de ‘torpedos’ (acúmulos de neurofilamentos alterados que ocupan las células de Purkinje degeneradas, desplazando las células normales) y un número de células gliales de Bergmann (que aparecen como reflejo a un daño no específico en el cerebro); en un segundo grupo (tan sólo un 25% de los cerebros estudiados) se observan cuerpos de Lewy en el *locus coeruleus*, en el tronco cerebral, quedando relativamente preservado el cerebelo. La causa por la que la presencia de cuerpos de Lewy en el *locus coeruleus* pueda inducir temblor no está clara, y se ha propuesto que la lesión de esta estructura pudiese dar lugar a una disminución de la proyección noradrenérgica inhibitoria desde el *locus coeruleus* hasta las células de Purkinje (Benito-León & Louis, 2011).

Estos hallazgos constituyen la correlación patológica de los numerosos estudios de neuroimagen que implicaban estructural y funcionalmente al cerebelo en la génesis del temblor esencial (Benito-León, Álvarez-Linera, Hernández-Tamames, Alonso-

Navarro, Jiménez-Jiménez & Louis, 2009; Jenkins *et al*, 1993; Wills, Jenkins, Thompson, Findley & Brooks, 1995; Louis, 2010b).

También existen críticas de varios autores a estos hallazgos. Rajput & Rajput (2011) recientemente han descrito no encontrar anomalías en el cerebelo en su serie contando con siete sujetos con TE, seis pacientes de EP y dos sujetos controles, este estudio ha sido cuestionado por su baja muestra de controles (Louis, 2011). Otros autores consideran que los cuerpos de Lewy encontrados en la protuberancia son los mismos que se encuentran en el envejecimiento normal, y que las anomalías cerebelosas son secundarias al abuso de alcohol (Quinn *et al.*, 2011). Pero los hallazgos encontrados en los cerebelos de las personas con TE y su tamaño cerebral, no se parecen a los hallados en cerebros de los alcohólicos crónicos (Baker, Harding, Halliday, Kril & Harper, 1999; Sutherland, Sheedy & Kril, 2014).

2.1.4 Estudios de Neuroimagen.

Dos de los primeros estudios de neuroimagen realizados en los 90, sugerían que el TE estaba relacionado con una activación de los hemisferios cerebelosos y en sus conexiones con las estructuras del tronco cerebral (Jenkins & Frackowiak, 1993; Bucher, Seelos, Dodel, Reiser & Oertel, 1997).

En la actualidad se hipotetiza que el TE es una enfermedad que implica al cerebelo, tálamo y córtex motor primario por los diferentes datos de neuroimagen que describimos a continuación (Bhalsing, Saini & Pal, 2013).

En los estudios realizados con resonancia magnética con espectroscopia (RMEs), que mide los niveles de n-acetil-asparto y de creatina en el citosol de las células, la reducción de estas sustancias indica pérdida o daño. Los estudios en TE han demostrado reducciones de estas sustancias en el córtex cerebeloso (Louis, Shungu, Chan, Mao, Jurewicz & Watner, 2002; Pagan, Butman, Dambrosia & Hallett, 2003). Los datos

muestran una relación inversa entre la presencia de estas sustancias en el cerebelo y la gravedad del temblor. Kendi, Tan, Kendi, Erdal & Tellioglu (2005) analizaron la RMEs de tálamo, comparando a 14 pacientes con TE y a 9 controles sanos, encontrando una disminución de N-acetil-aspartato y creatina en el tálamo contralateral al temblor de los paciente con TE. Este estudio ilustra el papel del tálamo en la patofisiología del TE y explica la mejora del temblor después de la cirugía estereotáctica talámica en los pacientes con TE (Schuurman *et al.*, 2000).

Utilizando la resonancia magnética funcional (RMF) combinada con electromiograma (EMG), se observa una asociación entre temblor y la actividad en el cerebelo y en el tálamo (Contarino *et al.*, 2012). Passamonti *et al.* (2011) han encontrado comunicaciones anormales entre los lóbulos posteriores cerebelosos, el cortex prefrontal dorsolateral, y los lóbulos parietales. Cerasa *et al.* (2010) mostraron que los sujetos con TE muestran mayor respuesta en el córtex prefrontal dorsolateral y en el córtex parietal inferior al compararlos con controles en la tarea *Stroop*. Se cree que estas disfunciones cognitivas en los pacientes con TE son producidas por una alteración de los procesos de comunicación, entre el lóbulo posterior del cerebelo y el córtex prefrontal, aunque Halliday, Conway, Farmer, Shahani, Russell & Rosenberg (2000) no habían encontrado estos resultados en la electromiografía y el temblor. La resonancia magnética funcional con tensor de difusión es útil para detectar la integridad de la sustancia blanca. El papel de esta en el TE es muy controvertido. Uno de los primeros estudios no encontró anomalías en la sustancia blanca (Martinelli, *et al.*, 2007). En cambio, Shin *et al.* (2008) han encontrado reducción de la activación al analizar la anisotropía fraccional en el cerebelo, protuberancia y hemisferio cerebrales de los participantes con TE. Dos estudios que dividían a los pacientes en TE esporádicos o familiares han encontrado la presencia de anomalías en sustancia blanca en los pedúnculos cerebelosos y en núcleo dentado de ambos grupos (Klein, *et al.*, 2011;

Nicoletti, *et al.*, 2010). Los valores de activación en el núcleo dentado eran menores en TE con mayor tiempo de evolución de la enfermedad, independientemente del grupo al que pertenecieran (Nicoletti, *et al.*, 2010).

Estudios de neuroimagen experimentales con tomografía por emisión de positrón único (PET) en pacientes con TE muestran un incremento de actividad en el cerebelo y en la oliva inferior. Algunos estudios también muestran aumento de actividad talámica (Louis *et al.*, 2002). Estudios con otras modalidades de aparatos, como por ejemplo la tomografía de emisión por fotón único (SPECT) confirman estos incrementos de actividad. Hallett & Dubinsky (1993) encontraron un hipermetabolismo de glucosa en el núcleo de la oliva inferior y en el tálamo en los TE al compararse con controles, sugiriendo una implicación de estas estructuras en la generación del TE. Por el contrario en otro estudio (Wills, Jenkins, Thompson, Findley & Brooks, 1994) no se encontró un rendimiento diferente en el núcleo de la oliva inferior. Además, en un estudio reciente post-mortem realizado por Louis, Babij, Cortes, Vonsattel & Faust (2013) donde analizaron los cambios microscópicos en la oliva inferior en pacientes con TE, no encontraron diferencia con los controles. Por tanto, no hay una clara evidencia de la participación de esta estructura en el TE.

Otros estudios de activación con PET indican un anormal incremento de flujo sanguíneo regional bilateral en el cerebelo de los pacientes con TE (Wills *et al.*, 1994). Boecker & Brooks (1998) estudiaron el efecto del etanol en el TE y encontraron un decremento bilateral del flujo sanguíneo cerebeloso después de la ingesta de alcohol. Como es conocido, el alcohol disminuye la intensidad del temblor en muchas de las personas con TE.

En relación al estudio de los neurotransmisores, algunos estudios evidencian una alteración del neurotransmisor inhibitor GABA en participantes con TE (Louis, 1999), y recientes estudios con PET revelan disfunción de este receptor en el TE (Gironell *et*

al. 2012; Boecker, *et al.*, 2010). También, la severidad del temblor correlaciona con la actividad GABA estudiada, sugiriendo que el neurotransmisor está relacionado con la enfermedad a lo largo de su evolución (Gironell *et al.*, 2012). Los datos anteriores son apoyados por los estudios de Paris-Robidas *et al.* (2012), donde demuestran post-mortem un decremento en los receptores GABA en el núcleo dentado de los cerebelos de los sujetos con TE. Además, la concentración de los receptores GABA en el núcleo dentado correlacionaba de forma inversa con la duración de los síntomas del TE, apoyando otra vez la idea de que la pérdida de los receptores GABA está relacionada con la progresión de la enfermedad.

La morfometría basada en voxel (VBM) es una herramienta útil para detectar anomalías basadas en el volumen de las estructuras cerebrales. En las personas con TE se ha descrito atrofia en amplias áreas del cerebelo (tanto del lóbulo anterior, como posterior) y cerebrales (lóbulo frontal: cíngulo anterior y córtex pre-frontal) en la sustancia gris y blanca (Bagepally *et al.*, 2012; Benito-León *et al.*, 2009). En el lóbulo anterior del cerebelo la pérdida de volumen es especialmente importante en el vermis en los sujetos con TE con temblor de cabeza y brazos (Quattrone *et al.*, 2008). En otro estudio, donde se utilizaron secuencias de tensor difusión (que valoran la movilidad de agua en los axones y células gliales, permitiendo visualizar las vías anatómicas) en una serie de 25 pacientes con TE, 15 pacientes con EP y 15 controles sanos, se encontró que los pacientes con TE presentaron alteraciones en la difusión en el pedúnculo cerebeloso superior y el núcleo dentado (Nicoletti *et al.*, 2010).

La resonancia magnética con método de Relaxometría T2, fue la técnica elegida por Novellino *et al.* (2013) en su estudio con pacientes con TE. Encontraron un aumento de la acumulación de hierro, especialmente en el globo pálido bilateral, sustancia negra y en el núcleo dentado derecho.

En resumen, a lo largo de la última década, muchos estudios de neuroimagen han demostrado la relación entre TE y el cerebelo, junto con otras anormalidades cerebrales menos consistentes (Louis *et al.*, 2002; Shin *et al.*, 2008; Cerasa *et al.*, 2009; Nicoletti *et al.*, 2010; Klein *et al.*, 2011; Passamonti *et al.*, 2011; Bagepally *et al.*, 2012).

Aunque no todos los estudios apoyan estos datos (Daniels *et al.*, 2006; Martinelli *et al.*, 2007), parece que todo indica que en el TE hay una alteración de las vías fronto-talamo- cerebelosas.

2.1.5 Estudios genéticos.

El TE es una enfermedad familiar en un 50-70% de los casos (Deng, Le & Jankovic, 2007). El diagnóstico de TE familiar se realiza cuando al menos dos familiares inmediatos están afectados con la enfermedad y al menos dos de los miembros de la familia comenzaron antes de los 65 años. Los estudios sobre la historia familiar de los individuos con TE muestran que son de comienzo más temprano (Merner *et al.*, 2012).

Los estudios con gemelos han permitido estudiar la influencia de la genética en el TE. Existen estudios realizados con los dos tipos de gemelos, monocigóticos (idénticos genéticamente) y dicigóticos (genética fraternal). Los datos recogidos por estos estudios muestran una mayor concordancia entre gemelos monocigóticos (60-93%) que entre dicigóticos (27-29%), sugiriendo la existencia de una influencia de los genes en el desarrollo de la enfermedad (Lorenz, Frederiksen, Moises, Kopper, Deuschl & Christensen, 2004). Al no existir una concordancia del 100% entre los gemelos monocigóticos está indicando que los factores ambientales también influyen en la aparición de la enfermedad (Tanner *et al.*, 2001).

Hay varios genes asociados al TE en la actualidad entre ellos se encuentran el LINGO 1 (*Leucine rich repeat and Ig domain containing 1*) fue el primer gen

identificado como factor de riesgo del TE en descendientes de americanos y europeos (Stefansson *et al.*, 2009). Otro gen estudiado es el SLC1A2 (*Solute carrier family 1-glial affinity glutamate transporter-member 2*) donde se ha encontrado asociación con el TE en poblaciones europeas (Thier *et al.*, 2012). El DRD3 (*Dopamine receptor D3*) se encuentra en el cromosoma 3q13.31 susceptible en el TE, inicialmente informado en una familia islandesa (Gulcher *et al.*, 1997). Un estudio de genes candidatos realizado en 30 familias francesas con TE fue el primero en demostrar el vínculo de DRD3 con la patología de edad de comienzo significativamente joven (Lucotte, Lagarde, Funalot & Sokoloff, 2006). Pero como pasa con otros genes, estudios posteriores encontraron resultados mixtos, unos estudios muestran asociación positiva (García-Martín *et al.*, 2009; Jeanneteau *et al.*, 2006; Lucotte *et al.*, 2006) y otros no encuentran esta asociación (Blair *et al.*, 2008; Inashkina, Radovica, Smeltere, Vitols & Jankevics, 2008; Vitale *et al.*, 2008). El HS1BP3 (*Hematopoietic-Specific Protein Binding Protein 3*) se encuentra en el cromosoma 2p24.1 en el TE susceptible al locus ETM2 que es encontrado en una familia de americanos descendientes de checos (Higgins, Pho & Nee, 1997). El FUS/TSL (*Fused in Sarcoma/Translocated in Liposarcoma*) se encontró en cuatro sujetos con diagnóstico definitivo de TE con una mutación que segregó con la enfermedad (cromosoma 16p11.2, ETM4) (Merner *et al.*, 2012). Pero los estudios realizados en población de Estados Unidos no encuentran asociación de la variantes de FUS con la enfermedad (Hedera, Davis, Phibbs, Charles & LeDoux, 2013), mientras otros dos estudios con población China han identificado una nueva variante: c.1176G>A en el exón 12 del gen FUS como un factor de riesgo para el TE (Wu *et al.*, 2013). Otras investigaciones han identificado una delección del nucleótido-simple intrónico (c.1293-37delC) y una nueva mutación (c.1129C>T) en poblaciones de descendientes canadienses y españoles respectivamente (Ortega-Cubero *et al.*, 2013;

Rajput *et al.*, 2014). Destacar que en algunos casos, mutaciones del gen FUS muestran una degeneración lobar frontotemporal (Blair *et al.*, 2010).

Aún queda mucho que estudiar a nivel genético en el TE, los datos existentes no son claros y las relaciones de los genes con la enfermedad no están todavía determinadas.

2.1.6 Síntomas no motores.

De forma similar a lo que ocurre en la Enfermedad de Parkinson (EP), se ha constatado que el TE también presenta un espectro clínico heterogéneo asociado al temblor (Benito-León, 2008). En los últimos años se han descrito manifestaciones motoras diferentes a las habituales (imposibilidad de realizar marcha en tándem, disdiadococinesia o ataxia) (Stolze, Petersen, Raethjen, Wenzelburger & Deuschl, 2001) en los pacientes con TE: alteraciones oculomotoras (Helmchen *et al.*, 2003), alteraciones cognitivas (alteración en el nivel de atención, función ejecutiva, memoria o fluencia verbal) (Bermejo-Pareja & Puertas-Martín, 2012; Bermejo-Pareja, 2011), incluyendo un discreto aumento del riesgo de demencia (Benito-León, Louis & Bermejo-Pareja, 2006; Bermejo-Pareja, Louis & Benito-León, 2007), alteraciones conductuales (alteraciones de la personalidad y síntomas depresivos) (Chatterjee, Jurewicz, Applegate & Louis, 2004; Louis, Benito-León & Bermejo-Pareja, 2007), hipoacusia (Benito-León, Louis & Bermejo-Pareja, 2007) o alteraciones en el sueño (Gerbin, Viner & Louis, 2012). Esta heterogeneidad clínica descrita ha modificado en la última década el concepto de TE, considerado clásicamente como un trastorno benigno monosintomático, para entenderse en la actualidad como un entidad compleja y con un posible componente degenerativo (Benito-León, 2008).

Esta heterogeneidad del TE hace necesario que se estudien más a fondo todos los aspectos de esta enfermedad, para poder determinar claramente los trastornos no motores, y los problemas cognitivos y afectivos que estos pacientes pueden presentar.

2.1.7 Estudios cognitivos.

2.1.7.1 Estudios sobre el tema.

Los primeros estudios sobre el procesamiento cognitivo de los pacientes con TE se iniciaron con las investigaciones que realizaban una precisa y extensa evaluación psicométrica en la selección de pacientes candidatos a la estimulación cerebral profunda talámica (ECP). El primer trabajo documentado de estudio neuropsicológico en TE es el realizado por Tröster *et al.* (1999), quienes analizaron los efectos a corto plazo (a los tres meses de la cirugía) de la ECP unilateral en cognición, humor y calidad de vida de los pacientes con TE, encontrando que los pacientes de su estudio mejoraban en tareas visuoperceptivas, habilidades de construcción, atención visual, reconocimiento demorado de una lista de palabras y en el recuerdo de textos, pero rendían significativamente peor en fluencia verbal léxica.

Un año después, Lucas, Rippeth, Uitti, Shuster & Wharen (2000) describen la mejora de un paciente que ha sido intervenido para una ECP bilateral, durante las fases on y off, tres meses después de la implantación de los electrodos. Los autores encontraron un peor rendimiento en tareas de fluidez verbal y recuerdo en la fase de off en comparación con el estado on. En este caso hubo mejoras clínicas y un mejor rendimiento en el perfil cognitivo, excepto en fluidez verbal y recuerdo diferido.

A partir de 2001, los principales estudios que aparecen sobre las funciones cognitivas en pacientes con TE no están ya relacionados con la ECP. Se ocupan ahora de comparar sujetos con TE y controles (véase tabla 3). Uno de ellos es el realizado por Gasparini *et al.* (2001), que fue el primero en explorar la disfunción frontal en los

pacientes con TE. Aunque su muestra era pequeña, con 15 participantes, encontraron que la alteración en el lóbulo frontal encontrada en los pacientes con TE era similar a la observada en la EP. Teorizaron que, según los datos, los pacientes con TE podrían representar una variación cognitiva leve de la EP. Mientras, Lombardi, Woolston, Roberts & Gross (2001) publicaron un estudio, realizado con 18 pacientes con TE, describiendo déficit en fluencia verbal, denominación, memoria reciente, memoria de trabajo y flexibilidad mental (*set shifting*). Los autores atribuyen estos cambios a alteraciones de circuitos fronto-cerebelosos y han encontrado déficit similares en pacientes con lesiones cerebelosas. Un año después también se publicó el estudio de Duane & Vermilion (2002) quienes encontraron alteraciones en atención visual, memoria visual y en las funciones ejecutivas en los pacientes con TE al compararse con un grupo normativo. Lacritz, Dewey, Giller & Cullum (2002) publicaron una pequeña serie de 13 pacientes con TE, donde apuntan la presencia de alteraciones cognitivas en un 50% de los pacientes con TE, especialmente en funciones ejecutivas. En ese mismo año, Tröster *et al.* (2002) confirman los déficit cognitivos con una muestra mayor, compuesta por 101 pacientes con TE, y atribuyen estos datos a una alteración del tracto Tálamo-Cerebeloso-Cortical. Estos autores no encontraron una relación significativa entre el rendimiento en los test neuropsicológicos y la gravedad del temblor medida por la escala de valoración del temblor Fahn-Tolosa-Marin (Fahn, Tolosa, & Marin, 1988).

Unos años después otro estudio realizado por Fields *et al.* (2003) encuentra un rendimiento bajo en los test cognitivos en pacientes con TE. Evaluaron a los pacientes antes de la ECP del tálamo y 12 meses después, encontrando mejoras leves en los déficit cognitivos, observando que los pacientes mejoraban en la escala de clasificación de demencia de Mattis (Mattis, 1976), en psicomotricidad fina, en memoria verbal y en capacidades visuoespaciales.

El primer estudio poblacional sobre el rendimiento cognitivo en el TE, se realiza tiempo después. Dentro del estudio NEDICES (Morales *et al.*, 2004) se estudiaron un total de 232 de sujetos que sufrían TE en la muestra total, y seleccionaron 696 controles (Benito-León, Louis & Bermejo-Pareja, 2006b). Se observó que el rendimiento en general era discretamente peor en los participantes con TE que en los controles en las pruebas cognitivas, que contenían un test de valoración global y tareas específicas de funciones ejecutivas, fluencia verbal semántica, memoria lógica y visual. No encontraron correlación entre el tiempo de evolución del TE y la puntuación en los test, pero los pacientes con TE mostraron un empeoramiento cognitivo significativo a los tres años de seguimiento respecto al grupo control (Louis, Benito-León, Vega-Quiroga & Bermejo-Pareja, 2010). También en el 2006, Sahin, Terzi, Ucak, Yapici, Basoglu & Onar (2006) evaluaron 16 pacientes con TE joven y recogieron una correlación inversa significativa entre las puntuaciones del test de categorización de cartas del Wisconsin y las puntuaciones en temblor, medida por la *Clínical Tremor Rating Scale* (Fahn, Tolosa & Marin, 1993). También objetivaron una correlación inversa entre el flujo sanguíneo cerebral en el córtex frontal y la puntuación en la gravedad del temblor.

En el 2008, Higginson, Wheelock, Levine, King, Pappas & Sigvardt recogen datos de 24 TE, de 21 sujetos controles y de 24 con EP, aplicándoles una amplia batería neuropsicológica. Describen que los sujetos con TE rendían peor que los controles en todas las medidas menos en funciones ejecutivas, y no encontraron diferencias entre los sujetos con TE y los sujetos con EP, volviendo a mostrar semejanzas en el perfil cognitivo entre estas dos enfermedades. En este estudio las diferencias entre el nivel educativo de los sujetos controles y los otros dos grupos eran muy altas. Este mismo año Wood *et al.* (2008) publican un estudio comparando 45 sujetos con TE con sus datos normativos, donde se observó un rendimiento más bajo de los enfermos en fluencia verbal y capacidad de inhibición.

Ceresa *et al.* (2010) realizaron un estudio de resonancia magnética funcional en el que se aplicó a los sujetos la tarea de *Stroop* y observaron diferencias de respuesta de los sujetos con TE y los controles en regiones parieto-prefrontales. El grupo de TE mostraba una zona más amplia de activación en el área parietal inferior bilateral mientras realizaban la tarea *Stroop*. Los autores defienden que esto es un mecanismo de compensación por alteraciones atencionales y de las funciones ejecutivas, pero en el estudio cognitivo que realizaron no encontraron diferencias entre los grupos.

Kim *et al.* (2010) realizaron un estudio prospectivo de 47 sujetos con TE, entre los que se encontraban sujetos con TE sin problemas cognitivos, sujetos con alteración cognitiva leve y sujetos con demencia, encontraron una débil asociación entre funciones ejecutivas y la puntuación de la gravedad del temblor.

Un año después, Passamonti *et al.* (2011) utilizaron resonancia magnética funcional para estudiar las diferencias entre sujetos con TE y un grupo control en memoria de trabajo, a través de una tarea de recuerdo de letras. Se observaron diferencias de los sujetos con TE y los controles en la activación del los lóbulos I y VI del lado izquierdo del cerebelo y en el circuito córtico-cerebeloso en los sujetos con TE. Estudiaron las diferencias en este estudio en algunos de los tests de la evaluación neuropsicológica (véase tabla 3), mostrando una alteración en las funciones ejecutivas, memoria verbal a largo plazo y comprensión.

Recientemente, Bhalsing *et al.* (2014) utilizaron la resonancia magnética, a través de la morfometría basada en voxel (VBM), en personas con TE, con y sin déficit cognitivos, y los compararon con sujetos sanos, observando una pérdida de materia gris en los sujetos TE con alteración cognitiva en el cerebelo (en lóbulos anterior y posterior) y en el giro frontal medial. Shill *et al.* (2014), en un estudio poblacional, analizó el rendimiento cognitivo de 83 sujetos TE comparándolo con 424 controles,

encontrando únicamente diferencias en el *Trail Making Test* (Partington & Leiter, 1949).

Siempre se ha usado el término "subclínico" para referirnos a las alteraciones cognitivas, emocionales y de personalidad de los TE, pero hay autores que defienden que estos déficit podrían ser más importantes (Benito-León *et al.*, 2006b). Varios autores han sugerido que los pacientes con TE muestran más problemas en las relaciones sociales, en la comunicación con otras personas, en las emociones y más dificultades físicas, en comparación con un grupo control. Estas alteraciones afectan al desempeño laboral, la realización de las tareas en casa y en su participación en actividades de ocio (Busenbark, Nash, Nash, Hubble & Koller, 1991). En el estudio poblacional NEDICES se ha descrito una relación entre el rendimiento cognitivo de los enfermos con TE, medido por el MMSE-37 (Test minimental de 37 puntos) (Baldereschi *et al.*, 1994), y el funcionamiento en las actividades de la vida diaria medido por el FAQ (*Pfeffer Functional Activities Questionnaire*) (Pfeffer, Kurosaki, Harrah, Chance & Filos. 1982). La puntuación media obtenida en el FAQ era más alta en el grupo TE que en el grupo de controles (Louis, Benito-León, Vega-Quiroga & Bermejo-Pareja, 2010b). También se ha relacionado el peor rendimiento cognitivo con más problemas al caminar, encontrando más dificultades en el balanceo y mayor número de caídas. Esto a su vez se puede relacionar con el aumento de la necesidad de internar estos pacientes en residencias y con una mayor tasa de mortalidad (Rao, Gilman & Louis, 2014).

También se ha encontrado un discreto incremento de la incidencia de demencia en los sujetos mayores de 65 años con TE en comparación con un grupo control (Benito-León *et al.*, 2006). La incidencia de Alteración Cognitiva Leve (ACL) es mayor en el grupo de TE al seguirlo durante tres años (Bermejo-Pareja *et al.*, 2007; Benito-León *et al.*, 2011). Estos hallazgos han sido corroborado posteriormente por estudios

comunitarios en Nueva York (Thawani, Schupf & Louis, 2009). Los sujetos que sufrían demencia tenían más edad, más años de evolución del TE, bajo nivel educativo, eran más consumidores de alcohol y había más casos que habían sufrido ictus (Bermejo-Pareja *et al.*, 2007). Además, se encontró que los individuos con TE mostraban un declive cognitivo siete veces más rápido que los sujetos controles en un periodo de tres años (Louis *et al.*, 2010).

Tabla 3. Resumen de los principales estudios que comparan sujetos TE y controles en los test cognitivos.

| Estudio | Sujetos | | | | | Test | RESULTADOS ET<CO |
|----------------------------------|--|---|------------------|--|----------------------|--|---|
| | Grupos | Edad media (Dt) | Sexo Varón | Educación | Gravedad | | |
| Gasparini, 2001 | TE, familiar: 15 TE, EP familiar: 12 CO: 15 EP: 15 | 68,82 (6,48) 68,18 (8.) 66,6 (7,34) 65,6 (7,1) | 8 6 8 7 | 6,36 (2,04) 5,45(1,62) 6,2(1,51) 6,4(2,1) | N.D | WSCT errores y perseveracione Stroop TMT FAS ToL | WSCT Stroop interferencias TMT FAS |
| Sahin <i>et al.</i> , 2006 | TE:16 CO: 16 | 29,6 (18-52) 28,0 (22-51) | 9 9 | 13,0 (3,0) 13,4 (2,9) | CTRS.:28,3 (8-54) | Dígitos directos KAS TVB Reconocimiento caras OLB Test HOOPER Cubos Dibujo reloj Figura Compleja de Rey CVLT WSCT Test de Stroop TMT | Fluencia verbal perseveraciones CVLT en MD y reconocimiento JLO Reconocimiento de caras. |
| Benito-León <i>et al.</i> , 2006 | ET: 232 CO: 698 | 75 (71-82) 75 (71-80) | 94 251 | Cat... | TRS. 12 (4,) | MMSE-37 Test del bombero Láminas de BCN TMT, parte A Frutas Animales TAP | MMSE-37 TMT A errores y tiempo Frutas Memoria láminas (tot) Memoria bombero (tot) |
| Higginson <i>et al.</i> , 2008 | TE: 24 EP: 24 CO:21 | 70,0 (13,6) 65,0(10,5) 68,5 (9,6) | 11 7 11 | 13,6 (2,4) 16,6 (1,9) 13,8 (2,5) | UPDRS:25,0 (7,9) | Digitos Clave de números Matrices FAS Memória lógica Memoria de caras | Digitos Clave de números Memória lógica Memoria de caras Semejanzas Fluencia semántica, animales |

| | | | | | | | |
|-------------------------------|---------------------------------------|----------------------------|-----------|---------------------------|---------------------------------|--|--|
| | | | | | | Semejanzas Fluencia semántica, animales TVB Figuras incompletas Cubos, WAIS-III. | Test de vocabulario de Boston Figuras incompletas Diseño de cubos. |
| Cerasa, 2010 | TE: 12 CO: 12 | 62,2 (12,4) 59,8 (10,7) | 6 6 | 10,0 (5-18) 8 (3-18) | Ctrs 10 (7-15) | MMSE FAB WSCT error y persev Test de memoria verbal de Rey Dígitos COWAT Token test OLB | No hay diferencias entre los grupos en los test cognitivos |
| Passamonti <i>et al.</i> 2011 | TE: 15 CO: 15 | 61,6 (9,3) 60,4 (7,3) | n.d | 9,8 (3,5) 9,3 (4,2) | Ctrs 8,8 (4,1) | MMSE FAB Versión abreviada del WSCT. Test de memoria verbal de Rey Dígitos COWAT Token test OLB | FAB Test de aprendizaje de Rey, memoria diferida Token test. |
| Shill <i>et al.</i> , 2014 | TE: 83 CO: 424 | 80,0(5,9) 76,8 (8,5) | 47 123 | 15,5(2,08) 15,0(2,07) | n.d | MMSE OLB Dibujo reloj Stroop interferencia COWAT Animales AVLT Dígitos TVB TMT | TMT A Y B. |
| Lombardi <i>et al.</i> , 2001 | ET:18 EP: 18 Grupo normativo | 66,1 (12,3) 66,8 (6,6) | 10 15 | 14,2 (3,3) 13,07 (3,2) | Ctrs 19,1 (8,2) HyY: 3 (0,7) | MMSE Vocabulario WAIS-III Animales FAS TVB | FAS Animales TVB CVLT; aprendizaje, MD y reconocimiento |

| | | | | | | | |
|------------------------------|---|---------------------------|--------|--------------------------|-----------------|---|--|
| | | | | | | Test de reconocimiento de caras de Benton Test Hooper Semejanzas Matrices Figuras incompletas Dígitos Span Visual Letras y números CVLT WSCT errores y perseveraciones | Dígitos y letras números WSCT |
| Tröster <i>et al.</i> , 2002 | ET: 110 Grupo normativo | 72 (9,8) | 57 | 13 (2,9) | Ctrs:19,8 (6,8) | Test Breve de atención Test Stroop WSCT Purdue pegboard FAS Animal TVB Test de Hooper Reconocimiento de caras de Benton CVLT Memoria lógica WMS | Test breve de atención Stroop color,palabra FAS Animales BNT CVLT: aprendizaje, MI, MD y reconocimiento Puntúa en el Purdue pegboard mal, más en mano no dominante |
| Lacritz <i>et al.</i> , 2002 | ET: 13 EP: 17 Grupo normativo | 70,8 (11,8) 66,2 (4,6) | 8 7 | 11,6 (3,8) 13,2 (2,0) | n.d | Estimación de inteligencia CVLT Escala de memoria visual WMS WSCT TVB FAS Cubos WAIS-III Ruff test Victoria Stroop | El 50% de los TE mostraba alteraciones. WSCT categorías Ruff test Victoria stroop |
| Duane <i>et al.</i> , 2002 | TE: 55 Distonía:79 Grupo normativo | 57 | 21 | 14+_3 | Ctrs12+_4 | AVLT Figura compleja de Rey Test de cancelación de líneas Span de dígitos WSCT TOVA CPT | Visuoespacial memory Funciones ejecutivas Atención visual Test de cancelación de líneas TOVA y CPT |

| | | | | | | | |
|---------------------------|------------------------------|--------------|-----|-------------|----------------------|--|---|
| Wood <i>et al.</i> , 2008 | ET: 45 Grupo normativo | 72,07 (9,82) | 56% | 13,60 (2,6) | Ctrs:20,51 (6,77) | Atención concentración WMS-R Tets de atención de Breve. Stroop WSCT perseveraciones CVLT Figuras WMS Fluencia verbal Animales TVB Test de Hooper Reconocimiento de caras | Fluencia verbal Stroop interferencia |
|---------------------------|------------------------------|--------------|-----|-------------|----------------------|--|---|

TE: Temblor esencial, **CO:** Controle **N:**Tamaño de muestra,, **DT.:** desviación típica, **r:**rango., **MMSE** Mini-examen Cognoscitivo. **TMT:** Trail Making Test. **ToL:** Test Torre de Londres, **WCST:** Test de Clasificación de cartas de Wiskonsin, **FAB:** Frontal Behaviour Assesement. **CVLT:** Test de memoria verbal de california, **AVLT;** Test de aprendizaje verbal de Rey, **TVB:** Test de vocabulario de Boston. **OLB:** Orientación de líneas de Benton, **TAP:** Test de acentuación de palabras, **BCN;** Bateria Neuropsicológica de Barcelona, **CPT:** Cornners continuou Test., **TOVA:** Test Of Variables of Attention; **CTRS:** Clínica Tremor Rating Scale; **HyY:** Escala Hoehn y Yahr; **UPDRS:** Unified Parkinsons Disease Rating Scale; **Trs:** Tremor rater scal

2.1.7.2. Resumen de las principales alteraciones cognitivas en el TE.

2.1.7.2.1 Evaluación cognitiva global e inteligencia premórbida.

La alteración global de la función cognitiva ha sido evaluada con el test minimal (Folstein, Folstein & McHugh, 1975). En algunos estudios se detectaron discretas puntuaciones más bajas en este test en los individuos con TE en comparación con controles (Benito-León *et al.*, 2006; Kim *et al.*, 2009). Aunque otros autores no han encontrado estas diferencias, como puede verse en la tabla 4 (Lombardi *et al.*, 2001; Cerasa *et al.*, 2010; Passamonti *et al.*, 2011; Shill *et al.*, 2014).

En la medida de la inteligencia premórbida, se han utilizado el test de acentuación de palabras, que se compone de 30 palabras en español, escritas en letras mayúsculas, que se han de leer con su acentuación adecuada (Del Ser, González-Montalvo, Martínez-Espinosa, Delgado-Villapalos & Bermejo, 1997). En esta última prueba no se encontraron diferencias significativas entre los pacientes con TE y los controles (Benito-León *et al.*, 2006). En el estudio de Tröster *et al.* (2002) utilizaron el NART (*National Adult Reading Test*), que se trata de la versión americana del test de acentuación de palabras, no encontrando diferencias en el test en los sujetos con TE.

2.1.7.2.2 Atención y tiempos de reacción.

Varios estudios (Lombardi *et al.*, 2001; Tröster *et al.*, 2002; Duane & Vermilion, 2002; Higginson *et al.*, 2008; Shill *et al.*, 2014) recogen peores rendimientos en diferentes aspectos de la atención en los sujetos con TE comparándolos con individuos controles o con su grupo normativo (véase tabla 3 y tabla 4), excepto en el trabajo de Sahin *et al.* (2006) que no encuentran diferencias entre las personas con TE y los controles.

En atención sostenida, medida por clave de números (Weschler, 1997) encontramos un estudio que encuentra diferencias significativas entre los sujetos TE y el grupo control (Higginson *et al.*, 2008). Varios autores han observado diferencias significativas en la prueba de dígitos del WAIS (Weschler, 1997) (Lombardi *et al.*, 2001; Duane & Vermilion, 2002; Higginson *et al.*, 2008), pero otros trabajos no observan estas diferencias (Sahin *et al.*, 2006; Cerasa *et al.*, 2010; Passamonti *et al.*, 2011; Shill *et al.*, 2014). Sólo un grupo de autores han evaluado el span visual o ámbito visual, donde no aparecieron puntuaciones por debajo de los datos normativos del grupo de TE (Lombardi *et al.*, 2001). Woods *et al.* (2008) no detectan diferencias en ninguna de sus medidas de atención sostenida, mientras que Duane & Vermilion. (2002) sí, utilizando el TOVA (*Test of Variables of Attention*) y el CPT (*Cornners continuou Test*).

En atención alternante, medida por *Trail Making Test* (TMT), observamos diferencias significativas entre los pacientes TE y los sujetos sanos en varios estudios (Gasparini *et al.*, 2002; Benito-León *et al.*, 2006; Shill *et al.*, 2014), mientras que Shain *et al.* (2006) en su grupo de TE jóvenes no hay diferencias significativas.

En la capacidad de inhibición, medida con la tarea de interferencia de *Stroop*, existen diferencias entre el grupo TE y los controles (Gasparini *et al.*, 2002) o entre los TE y su grupo normativo (Wood *et al.*, 2008), pero Shill *et al.* (2014) no encuentra diferencias significativas.

En capacidad visuoespacial, evaluada mediante la tarea de cancelación de líneas, Duane & Vermilion (2002) mostraron que los pacientes con TE rinden por debajo de lo esperado según su edad y nivel educativo. En la aplicación de la subprueba del WAIS de figuras incompletas por parte del grupo de Higginson *et al.* (2008) observaron diferencias con el grupo control sano, pero Lombardi *et al.* (2001) no.

Los tiempos de reacción visual están disminuidos con respecto al grupo control en un único estudio (Jiménez-Jiménez *et al.*, 2010). La velocidad en tareas motoras finas se ve disminuida en otra serie (Tröster *et al.*, 2002), y también se ha visto afectada la velocidad en la realización de otros test como el *Trail Making Test* (Partington & Leiter, 1949) o clave de números (Wechsler, 1997), (Benito-León *et al.*, 2006; Higginson *et al.*, 2008; Shill *et al.*, 2014). Esto puede estar indicando un enlentecimiento del procesamiento mental, que también ha sido descrito en pacientes con EP (Lombardi *et al.*, 2001; Higginson *et al.*, 2008; Cooper, Sagar, Tidswell & Jordan, 1994; Berry, Nicolson, Foster, Behrmann & Sagar, 1999).

Por lo tanto, se han encontrado en los diferentes estudios una alteración de la velocidad de procesamiento en los participantes con TE y en procesos atencionales, atención selectiva y alternante entre otras (Lombardi *et al.*, 2001; Gasparini *et al.*, 2001; Tröster *et al.*, 2002; Lacritz *et al.*, 2002; Duane & Vermilion, 2002; Benito-León, 2006; Higginson *et al.*, 2008; Shill *et al.*, 2014). Pero no existe relación entre la gravedad del temblor y el rendimiento en las pruebas de atención (Bermejo, 2011).

Tabla 4. Resumen de los resultados de los diferentes estudios en los test de atención y velocidad de procesamiento y MMSE.

| Test | Gasparini 2001 | Lombardi 2001 | Tröster 2002 | Lacritz 2002 | Duane 2002 | Sahin 2006 | Benito-León 2006 | Higginson 2008 | Woods 2008 | Cerasa 2010 | Passamonti 2011 | Shill 2014 |
|----------------------------------|-------------------|------------------|-----------------|-----------------|---------------|---------------|---------------------|-------------------|---------------|----------------|--------------------|---------------|
| MMSE | | | | | | | | | | | | |
| Dígitos | | | | | | | | | | | | |
| TMT | | | | | | | | | | | | |
| Stroop lectura- denominación | | | | | | | | | | | | |
| Stroop interferencia | | | | | | | | | | | | |
| Clave de números | | | | | | | | | | | | |
| Figuras incompletas | | | | | | | | | | | | |
| Test de cancelación de líneas | | | | | | | | | | | | |
| TOVA | | | | | | | | | | | | |
| CPT | | | | | | | | | | | | |
| Concentración WMS | | | | | | | | | | | | |
| Test breve de atención | | | | | | | | | | | | |
| Span espacial | | | | | | | | | | | | |

Utilización del test, no muestra diferencias significativas.

Utilización del test, muestra diferencias significativas.

2.1.7.2.2. Capacidades Visuoespaciales.

Este es el dominio en el cual más datos contradictorios se han publicado. Para la evaluación se han utilizado tests como el reconocimiento de caras de Benton (Benton, Hamsher, Varney & Spreen, 1983), el test de Hooper (Hooper, 1983), el test de orientación de líneas (Benton *et al.*, 1983) y el test de cubos de la escala de inteligencia de Wechsler (WAIS) (Wechsler, 1997) (véase tabla 5).

Sólo Sahin *et al.* (2006) con el test de reconocimiento de caras (Benton *et al.*, 1983) y con el test de orientación de líneas de Benton (Benton *et al.*, 1983), y Higginson *et al.* (2008) con el test de cubos (Wechsler, 1997), han encontrado un rendimiento más bajo en los sujetos con TE. El resto de autores no han encontrado diferencias entre las personas con TE y los sujetos sanos (Lombardi *et al.*, 2001; Tröster *et al.*, 2002; Lacritz *et al.*, 2002; Woods *et al.*, 2008; Cerasa *et al.*, 2010; Passamonti *et al.*, 2011; Shill *et al.*, 2014).

Con estos datos no se puede concluir que el rendimiento visoespacial de los pacientes con TE este afectado, aunque el número de trabajos publicados es escaso y heterogéneo.

Tabla 5. Resumen de los resultados de los diferentes estudios en los test relacionados con las capacidades visoespaciales.

| est | Gasparini 2001 | Lombardi 2001 | Tröster 2002 | Lacritz 2002 | Duane 2002 | Sahin 2006 | Benito-León 2006 | Higginson 2008 | Woods 2008 | Cerasa 2010 | Passamonti 2011 | Shill 2014 |
|--------------------------------------|-------------------|------------------|-----------------|-----------------|---------------|---------------|---------------------|-------------------|---------------|----------------|--------------------|---------------|
| Reconocimiento de caras de Benton | | | | | | | | | | | | |
| Orientación líneas Benton | | | | | | | | | | | | |
| Test de Hooper | | | | | | | | | | | | |
| Cubos | | | | | | | | | | | | |
| Dibujo del reloj | | | | | | | | | | | | |
| Figura compleja de Rey | | | | | | | | | | | | |

Utilización del test, no muestra diferencias significativas.

Utilización del test, muestra diferencias significativas.

2.1.7.2.3. Memoria.

Los estudios realizados han mostrado un rendimiento más bajo que los controles de los sujetos con TE en varios test que evalúan memoria (véase tabla 6). En memoria verbal, Lombardi *et al.* (2001) describen un déficit en el recuerdo a corto y largo plazo, y en el recuerdo con ayuda semántica, utilizando el test de aprendizaje verbal de California (CVLT) (Delis, Kramer, Kaplan, & Ober, 1987). Estos estudios fueron avalados por los estudios de Tröster *et al.* (2002) y por Lombardi *et al.* (2001) con el mismo test. Por el contrario, Sahin *et al.* (2006) no encontraron diferencias significativas en las puntuaciones del CVLT en ninguna de las subpruebas de este test; este resultado podría ser explicado por la influencia de la edad en el rendimiento de este test. Cuando la prueba aplicada es el test de aprendizaje verbal de Rey (Rey, 1958), sólo Passamonti *et al.* (2011) encuentran diferencias en el test en memoria diferida en los sujetos con TE, pero hay otros autores que no encuentran diferencias en ninguna de sus pruebas (Duane & Vermilion, 2002; Cerasa *et al.*, 2010; Shill *et al.*, 2014).

Con la aplicación de la batería de test de memoria, WMS-III (Escala de memoria de Wechsler III) (Wechsler, 1997b), Tröster *et al.* (2002) y Lacritz *et al.* (2002) no encuentran alteración en la subescala de memoria lógica en sus investigaciones, pero Higginson *et al.* (2008) sí, con este mismo test. Al igual que Benito-León *et al.* (2006), que encuentran diferencias entre los sujetos con TE y controles en un sencillo test de memoria lógica, que denominaron test del bombero, y consiste en una historia con seis ideas para recordar.

En relación a la memoria visual, en reproducción visual de la WMS (Wechsler, 1997b), no se han encontrado diferencias significativas, ni en memoria inmediata, diferida o reconocimiento (Lacritz *et al.*, 2002; Woods, 2008). Higginson *et al.* (2008) evaluaron una cohorte de 18 sujetos con TE y tampoco encontraron diferencias entre los individuos con TE y controles en la subescala de caras de la misma escala de Wechsler.

Para evaluar la memoria visual también se ha empleado la figura compleja de Rey (Rey, 1959) en dos estudios. En uno no se encuentran diferencias significativas entre TE y controles (Sahin *et al.*, 2006), mientras Duane & Vermilion (2002) observaron diferencias en la memoria diferida. Benito *et al.* (2006) también encuentran diferencias en el test de memoria visual que aplican en su estudio, que consiste en seis láminas con dibujos sencillos que se han de recordar inmediatamente y a largo plazo.

Kronenbuerger, Gerwig, Brol, Block & Timmann (2007) estudian la memoria implícita en pacientes con TE usando el reflejo ocular de parpadeo (un paradigma establecido para la evaluación del aprendizaje motor), encontrando un peor rendimiento en memoria implícita en pacientes con TE que en personas sanas, pero no encontraron una correlación significativa entre la puntuación en el reflejo condicionado y la severidad del temblor.

En resumen, en la mayoría de los estudios encuentran que hay un problema en el aprendizaje y en el recuerdo de material verbal, ya sea con recuerdo libre o con ayuda. En los test de memoria visual estos datos no están tan claros y los resultados son controvertidos.

Tabla 6. Resumen de los resultados de los diferentes estudios en los test relacionados con memoria verbal y visual.

| Test | Gasparini 2001 | Lombardi 2001 | Tröster 2002 | Lacritz 2002 | Duane 2002 | Sahin 2006 | Benito-León 2006 | Higginson 2008 | Woods 2008 | Cerasa 2010 | Passamonti 2011 | Shill 2014 |
|------------------------|-------------------|------------------|-----------------|-----------------|---------------|---------------|---------------------|-------------------|---------------|----------------|--------------------|---------------|
| CVLT | | | | | | | | | | | | |
| AVLT | | | | | | | | | | | | |
| Lista de palabras WMS | | | | | | | | | | | | |
| Memoria lógica WMS | | | | | | | | | | | | |
| Test del bombero | | | | | | | | | | | | |
| Lámina dibujos BCN | | | | | | | | | | | | |
| Dibujos WMS | | | | | | | | | | | | |
| Memoria cara WMS | | | | | | | | | | | | |
| Figura compleja de Rey | | | | | | | | | | | | |
| TMVB-R | | | | | | | | | | | | |

Utilización del test, no muestra diferencias significativas.

Utilización del test, muestra diferencias significativas.

2.1.7.2.4. Lenguaje.

Se han analizado diferentes aspectos del lenguaje en pacientes con TE (véase tabla 7), entre ellos la fluencia semántica y fonética. Se ha descrito un rendimiento menor en los participantes con TE en comparación con controles en diferentes estudios (Gasparini *et al.*, 2001; Lombardi *et al.*, 2001; Lacritz *et al.*, 2002; Tröster *et al.*, 2002; Sahin *et al.*, 2006; Benito *et al.*, 2006; Woods *et al.*, 2008; Higginson *et al.*, 2008). En la denominación, donde el test más usado para su evaluación ha sido el test de denominación de Boston (Kaplan, Goodglass & Weintraub, 1983), se describió un rendimiento peor al grupo normativo en los sujetos con TE (Lombardi *et al.*, 2001; Tröster *et al.*, 2002; Higginson *et al.*, 2008), aunque otros autores no encuentran estas diferencias (Lacritz *et al.*, 2002; Sahin *et al.*, 2006; Woods *et al.*, 2008; Shill *et al.*, 2014).

Sólo existen dos estudios que han evaluado la comprensión del lenguaje a través del *Token Test* (De Renzi & Vignolo, 1962). Uno de estos estudios encuentra un rendimiento menor en esta prueba en los sujetos con TE (Passamonti *et al.*, 2011), pero otros no encuentra-diferencias con respecto a los controles (Cerasa *et al.*, 2010).

No se han publicado estudios que hayan evaluado otros aspectos del lenguaje.

Tabla 7. Resumen de los resultados de los diferentes estudios en los test relacionados con lenguaje.

| Test | Gasparini 2001 | Lombardi 2001 | Tröster 2002 | Lacritz 2002 | Duane 2002 | Sahin 2006 | Benito-León 2006 | Higginson 2008 | Woods 2008 | Cerasa 2010 | Passamonti 2011 | Shill 2014 |
|-------------------------------|-------------------|------------------|-----------------|-----------------|---------------|---------------|---------------------|-------------------|---------------|----------------|--------------------|---------------|
| FAS/ KAS | | | | | | | | | | | | |
| Animales | | | | | | | | | | | | |
| Frutas | | | | | | | | | | | | |
| Test de vocabulario de Boston | | | | | | | | | | | | |
| Semejanzas | | | | | | | | | | | | |
| Token test | | | | | | | | | | | | |
| Vocabulario WAIS-III | | | | | | | | | | | | |

Utilización del test, no muestra diferencias significativas.

Utilización del test, muestra diferencias significativas.

2.1.7.2.5 Funciones ejecutivas.

Las funciones ejecutivas están asociadas al lóbulo frontal, especialmente al área dorsolateral prefrontal y/o a sus conexiones (frontal-tálamo-cerebelo en el caso del TE).

En las tareas de control motor de Luria (Christensen, 1987), no se han visto afectadas en el TE (Sahin *et al.*, 2006). En la tarea de psicomotricidad fina, medida por el *Purdue Pegboard Test*, solo ha sido evaluada por un autor encontrando diferencias entre los sujetos con TE y los sujetos sanos.

La memoria de trabajo ha sido evaluada específicamente por Lombardi *et al.* (2001) utilizando los tests de dígitos inversos y, letras y números del WAIS (Wechsler, 1997) y el span visual de la WMS (Wechsler, 1997b), encontrando un rendimiento significativamente peor en los pacientes con TE en las pruebas verbales, pero no en las visuales.

Una evaluación global de la funciones ejecutivas con el uso de la FAB (The *Frontal Assessment Battery*) (Dubois & Litvan, 2000) ha mostrado un rendimiento alterado en los participantes con TE (Passamonti *et al.*, 2011). El subtest del WAIS de Matrices (Wechsler, 1997), que mide razonamiento, se ve alterado en uno de los estudios (Higginson *et al.*, 2008), pero la actuación en tests como la torre de Londres (Shallice, 1982; Culbertson, & Zillmer, 2005), (Lombardi *et al.*, 2001), la torre de Hanoi (Borys, Spitz, & Dorans, 1982), (Gasparini *et al.*, 2001; Sahin *et al.*, 2006) que evalúan planificación, está dentro de un rango de normalidad.

Tabla 8. Resumen de los resultados de los diferentes estudios en los test relacionados con funciones ejecutivas.

| Test | Autores | | | | | | | | | | | | |
|------------------|-------------------|------------------|-----------------|-----------------|---------------|---------------|---------------------|-------------------|---------------|----------------|--------------------|---------------|----------------------------|
| | Gasparini 2001 | Lombardi 2001 | Tröster 2002 | Lacritz 2002 | Duane 2002 | Sahin 2006 | Benito-León 2006 | Higginson 2008 | Woods 2008 | Cerasa 2010 | Passamonti 2011 | Shill 2014 | Puertas- Martín 2015 |
| WSCT | | | | | | | | | | | | | |
| ToL | | | | | | | | | | | | | |
| Matrices WAIS | | | | | | | | | | | | | |
| Test de Ruff | | | | | | | | | | | | | |
| Purdue pegboard | | | | | | | | | | | | | |
| Letras y números | | | | | | | | | | | | | |
| FAB | | | | | | | | | | | | | |

Utilización del test, no muestra diferencias significativas.

. Utilización del test, muestra diferencias significativas.

2.1.7.2.7 Conclusión.

Los datos recogidos en estos estudios muestran un rendimiento cognitivo que cambia en intensidad según la evolución de la enfermedad, y que no afecta por igual a todos los sujetos con TE (Bermejo-Pareja, 2011). Lo que se describe en estos pacientes es un perfil fronto-subcortical con alteraciones en funciones ejecutivas y atencionales, memoria verbal, y en algunos aspectos del lenguaje (Bermejo-Pareja & Puertas-Martín, 2012).

En el rendimiento cognitivo de estos sujetos se ha de tener en cuenta la posible influencia que pueda tener la depresión y de la edad, que se ha llegado a considerar como causa de estos déficit cognitivos (Deuschl & Elble, 2009).

Los estudios neuropsicológicos realizados en el TE (Gasparini *et al.*, 2001; Lombardi *et al.*, 2001; Tröster *et al.*, 2002; Lacritz *et al.*, 2002; Duane & Vermilion, 2002; Sahin *et al.*, 2006; Benito-León *et al.*, 2006; Higginson *et al.*, 2008; Woods *et al.*, 2008; Passamonti *et al.*, 2011) sugieren que en estos pacientes podría existir una afectación de circuitos frontosubcorticales (Gasparini *et al.*, 2002; Higginson *et al.*, 2008), y que esta alteración estaría relacionada con los datos neuropatológicos encontrados en el cerebelo (Higginson *et al.*, 2008)

2.1.8 Estudios de rasgos de personalidad en el temblor esencial.

La aparición de un perfil de personalidad diferente en los sujetos con TE en comparación con sujetos sanos, en un síntoma no-motor destacado, que ha sido observado en otras enfermedades neurodegenerativas con afectación motora como son la EP y la de enfermedad de Huntington (Chatterjee *et al.*, 2004). Por eso se ha comenzado a estudiar también los rasgos de personalidad en los pacientes con TE. Los primeros estudios sobre este tema fueron los de una serie realizada en la Clínica Mayo en Rochester (EEUU) (Rajput *et al.*, 1984) que hallaron un alto porcentaje de

“psiconeurosis” (16%) en los participantes con TE. Este perfil se caracteriza por sentimientos de ansiedad, ideas obsesivas, actos compulsivos y complicaciones físicas sin evidencia de enfermedad. Otro estudio realizado en 1990, para estudiar la personalidad premórbida de los sujetos con EP y TE, mostró un perfil parecido en las dos entidades con análogos síntomas de personalidad (depresión, introversión, rigidez y rasgos solitarios en las dos enfermedades) (Poewe, Karamat, Kemmler & Gerstenbrand, 1990).

Chatterjee *et al.* (2004) utilizaron el Cuestionario Tridimensional de la Personalidad (TPQ) de Cloninger, Przybeck & Svrakic (1991) en 55 sujetos con TE para explorar sus perfiles de personalidad. Encontraron puntuaciones más altas en los participantes con TE en rasgos de evitación del miedo (se consideran personas pesimistas, tímidas, temerosas, ansiosas y de alta fatigabilidad) con respecto a los otros grupos de sujetos con EP y controles. Thenganatt *et al.* (2012) evaluaron a 60 pacientes usando el mismo cuestionario TPQ, encontrando resultados parecidos al estudio anterior, con una tendencia de los sujetos TE a puntuar más alto en “evitación del daño” con respecto a los otros dos dominios (“búsqueda de novedad” y “dependencia a la recompensa”). Además hayaron que las personas con TE puntuaban más en el primer dominio (“preocupación y pesimismo”) y cuarto dominio (“fatiga y astenia”) de la “Evitación al daño” que los controles, y que en los otros dos dominios no había diferencias.

Recientemente también se han realizado estudios para comprobar si hay más problemas psiquiátricos en lo sujetos con TE. Fabbrini *et al.* (2012) aplicaron la entrevista estructurada del DSM-IV (First, Spitzer, Gibbon, & Williams, 2002) a 37 personas con TE y 34 sujetos control, encontrando que los participantes con TE puntúan más alto en depresión que los controles al ajustarlo por edad y sexo, pero no existían diferencias significativas en trastornos de personalidad. El estudio también encuentra

que los pacientes con TE e historia familiar de esta enfermedad, muestran mayor frecuencia de alteraciones de la personalidad. Los trastornos psiquiátricos más frecuentes eran depresión, ansiedad, trastorno de adaptación y trastono obsesivo compulsivo.

2.1.9 Depresión y ansiedad en el temblor esencial.

Varios autores han aplicado diferentes tests para evaluar los síntomas depresivos en el TE, y han visto que los sujetos con TE muestran más depresión que los sujetos sanos (Lombardi *et al.*, 2001; Benito-león *et al.*, 2006), pero otros investigadores no encuentran estas diferencias (Lacritz *et al.*, 2002; Fields *et al.*, 2003; Sahin *et al.*, 2006; Higginson *et al.*, 2008; Cerasa *et al.*, 2010; Passamonti *et al.*, 2011). Duane & Vermilion detectaron que un 31% de su muestra tenía manifestaciones depresivas y un 7% ansiedad; Wood *et al.* (2008) recogen a un 22% de sujetos con historia de depresión; Li *et al.*, (2011) encontraron un 24,6% de sujetos con TE que consumían fármacos para la depresión y Sinoff & Badarny (2014) describen un 18% aproximado de sujetos con síntomas depresivos y un 25% de sujetos con ansiedad.

Lucas *et al.* (2000) comprobaron que los sujetos con TE después de la estimulación cerebral profunda se sentían menos deprimidos, y Fields *et al.* (2003) detectaron que la ansiedad mejoraba a los ocho meses después de la cirugía.

En algún estudio, se ha descrito que la depresión es más frecuente en los TE, pero sin que esta diferencia fuera estadísticamente significativa (Louis *et al.*, 2001).

Tabla 9. Resumen de los principales estudios que comparan sujetos TE y controles en test de depresión.

| Estudio | Sujetos | | | | | Test | Principales hallazgos |
|----------------------------------|--|------------------------------|------------|---------------------------|----------------------------------|--------------------------|---|
| | Grupos | Edad media (Dt) | Sexo varón | Educación | Gravedad | | |
| Lucas <i>et al.</i> , 2000 | TE:1 Grupo normativo | 80 | 1 | 12 | n.d | POMS STAI | Su visión de la depresión era mayor sin estimulación |
| Lombardi <i>et al.</i> , 2001 | ET:18 EP: 18 Grupo normativo | 66,1 (12,3) 66,8 (6,6) | 10 15 | 14,2 (3,3) 13,07 (3,2) | CTRS: 19,1 (8,2) HyY: 3 (0,7) | GDS | Los sujetos TE puntuaban más en depresión con respecto a controles. |
| Lacritz <i>et al.</i> , 2002 | ET: 13 EP: 17 Grupo normativo | 70,8 (11,8) 66,2 (4,6) | 8 7 | 11,6 (3,8) 13,2 (2,0) | n.d | EDB | No encuentran diferencias |
| Duane <i>et al.</i> , 2002 | TE: 55 Distonia:79 Grupo normativo | 57 | 21 | 14 (3,0) | CTRS: 12 (4,0) | STAI EAH | Un 7% muestra ansiedad Un 31% depresión |
| Fields <i>et al.</i> , 2003 | ET:40 | 71,70 (8,84) | 23 | 14,12(2,7) | CTRS:19,35(6,85) | PDQ-39 EDB | La ansiedad mejoraba a los 8 meses. No diferencias en depresión. |
| Benito-León <i>et al.</i> , 2006 | ET: 232 CO: 698 | 75 (71-82) 75 (71-80) | 94 251 | Categoría | TRS. 12+_4 | Historia Depresión si/no | TE un 40,9% CO un 26,4% Diferencias significativas |
| Sahin <i>et al.</i> , 2006 | TE:16 CO: 16 | 29,6 (18-52) 28,0 (22-51) | 9 9 | 13,0 (3,0) 13,4 (2,9) | CTRS::28,3 (8-54) | EAH | No diferencias |

| | | | | | | | |
|--------------------------------|------------------------------------|---|---------------|--|-----------------------|-----------------------------------|--|
| Higginson <i>et al.</i> , 2008 | TE: 24 EP: 24 CO:21 | 70,0 (13,6) 65,0(10,5) 68,5 (9,6) | 11 7 11 | 13,6 (2,4) 16,6 (1,9) 13,8 (2,5) | UPDRS:25,0 (7,9) | Criterios DSM-IV-TR | No diferencias. |
| Wood <i>et al.</i> , 2008 | ET: 45 Grupo normativo | 72,07 (9,82) | 56% | 13,60 (2,6) | CTRS: 20,51 (6,77) | Historia de depresión si/no EDB | 22% historia de depresión Depresión 6,16 (4,88) Ansiedad 9,8 (6,56) |
| Cerasa <i>et al.</i> , 2010 | TE: 12 CO: 12 | 62,2 (12,4) 59,8 (10,7) | 6 6 | 10,0 (5-18) 8 (3-18) | CTRS: 10 (7-15) | EDB EAH | No diferencias. |
| Passamonti <i>et al.</i> 2011 | TE: 15 CO: 15 | 61,6 (9,3) 60,4 (7,3) | | 9,8 (3,5) 9,3 (4,2) | CTRS: 8,8 (4,1) | EAH EDB | No diferencias |
| Li <i>et al.</i> , 2011 | ET: 61 CO deprimidos: 112 | 50,26 (16,40) 44,43 (12,35) | 28 48 | n.d | n.d | MADRS | No hay diferencias TE que consumen fármacos: 24,6% |
| Sinoff <i>et al.</i> , 2014 | TE: 52 | 68,5(50-80) | 55,8 % | 11,7(4,19) | n.d | Test de depresión de Zung SAST | Un 25% ansiedad Un 17,9% depresión 2 sujetos en estos años diagnosticado de depresión. |

TE: Temblor esencial, CO:Controle N:Tamaño de muestra, Dt.: desviación típica, n.d: no datos. GDS: Escala de depresión geriátrica, EDB: Escala de depresión de Beck, STAI : Escala de Ansiedad de Estado-Rasdo, EAH: Escala de ansiedad de Hamilton, SAST: Short anxiety screening test, POMS: Profile of mood states, PDQ-39: The Parkinson Disease Questionnaire-39; MADRS; Montgomery-Asberg Depression Rating Scale.CTRS: Clínica Tremor Rating Scale; HyY: Escala Hoehn y Yahr; UPDRS: Unified Parkinsons Disease Rating Scale; TRS: Tremor rater scale.

Los resultados del estudio NEDICES mostraron que los pacientes con TE tenían dos veces más posibilidades de referir síntomas depresivos, y tres veces más de estar recibiendo antidepresivos (Louis *et al.*, 2007). Además, en el análisis prospectivo, aquellos sujetos que presentaban síntomas depresivos y estaban bajo tratamiento con antidepresivos tenían más riesgo de desarrollar temblor esencial a los tres años. Las personas con TE pueden desarrollar otras patologías a nivel clínico, secundarias al temblor, como fobia social (Lundervold, 1997).

Esto nos indica que aún no está claro el papel de la depresión en los sujetos con TE, pero parece que hay un número de sujetos que presenta sintomatología depresiva, leve, aunque hay autores que no confirman esta afirmación. Por esto se hace necesario analizar más profundamente este aspecto para determinar si podría ser parte de la sintomatología no motora de esta entidad.

2.1.10 Tratamiento.

El tratamiento del TE se ha basado principalmente en dos estrategias, la quirúrgica y la farmacológica.

A nivel farmacológico, los fármacos de primera línea son la Primidona y el Propanodol. El primero se trata de un anticonvulsivo y el segundo de un β -bloqueante no selectivo. Se utilizan ambos medicamentos para la reducción del temblor en los sujetos con TE, con resultados que no son enteramente satisfactorios, ya que sólo el 40 % responde bien al tratamiento (Koller, Busenbark, & Miner, 1994).

La neurocirugía del TE tiene dos formas: lesional (talamotomía) y estimulación cerebral profunda (Tasker, 1998). La eficacia de la estimulación cerebral profunda es similar a la de la talamotomía y se estima que de un 61 a un 75% muestran una supresión total o casi total del temblor (Tasker *et al.*, 1997) y no es tan agresiva como la talamotomía, que requiere extirpación de parte del tálamo.

2.2 ENFERMEDAD DE PARKINSON

La enfermedad de Parkinson (EP) es un trastorno que se caracteriza principalmente por alteraciones de tipo motor. Entre estos problemas motores destacan la bradicinesia, el temblor, la rigidez e inestabilidad postural. Los criterios diagnósticos más utilizados en la EP son los del Banco de Cerebros del Reino Unido [*UKPDBB: UK Parkinson Disease Brain Bank*] (Hughes, Daniel, Kilford & Lees, 1992), que se describen en la tabla 10. Son frecuentes otros síntomas no motores (Chaudhuri, Healy & Schapira, 2006) como alteración cognitiva, estreñimiento, disfunción esfinteriana, alteración del sueño REM, depresión, ansiedad, psicosis (Ishihara & Brayne, 2006), hiposmia (Ponsen, Stoffers, Booij, van Eck-Smit, Wolters & Berendse, 2004) e hipotensión ortostática (Goldstein, 2006).

Tabla 10. Criterios diagnósticos de la enfermedad de Parkinson del banco de cerebros del Reino Unido.

| Diagnóstico síndrome parkinsoniano | Criterios de exclusión para la EP | Criterios que apoyan el diagnóstico de EP (se requieren tres o más para un diagnóstico definitivo) |
|--|---|--|
| Bradicinesia y al menos uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> • Rigidez • Temblor de reposo • Inestabilidad postural | <ul style="list-style-type: none"> • Historia de Ictus. • Crisis oculares. • Tratamiento con neurolépticos. • Remisión sostenida. • Unilateral después de tres años. • Parálisis de la mirada vertical. • Signos cerebelosos. • Demencia temprana. • Signos piramidales. • Tumor o hidrocefalia en la resonancia. • Respuesta negativa a la Levodopa. • Exposición a MPTP*. | <ul style="list-style-type: none"> • Comienzo unilateral • Temblor de reposo • Cuadro progresivo. • Asimetría persistente que comprometa más el lado en el que comenzó. • Respuesta excelente (70-100%) a la Levodopa. • Corea grave inducida por Levodopa. • Respuesta a la Levodopa por más de cinco años. • Curso clínico de diez años o más. |

*1-Methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine

2.2.1 Epidemiología.

Se ha estimado que la EP afecta a un 1% de las personas mayores de 70 años, pero también aparece en edades más jóvenes, ya que un 10% de todos los casos ocurren antes de los 50 años (Pringsheim, Jette, Frolkis & Steeves, 2014). Se ha estimado que la incidencia anual se encuentra en un rango de 4-20 por 100.000 individuos (García-Ruiz Espiga & Martínez Castrillo, 2009). La prevalencia de la enfermedad se encuentra alrededor de los 200 por 100.000 individuos (Pringsheim, Jette, Frolkis & Steeves, 2014).

Los hombres tienen 1,5 veces más riesgo de desarrollar la enfermedad que las mujeres (Pringsheim, Jette, Frolkis & Steeves, 2014). Tanto la incidencia como la prevalencia de la EP aumentan con la edad (Collier, Kanaan & Kordower, 2011). Se estima en España una prevalencia de 1,5% en mayores de 65 años y una incidencia ajustada por edad de 186,8 por 100.000 personas-año (Benito-León, Bermejo-Pareja, Rodríguez, Molina, Gabriel & Morales, 2003; Benito-León *et al.*, 2004).

2.2.2 Signos y síntomas motores.

El síntoma más común en la EP es el temblor de reposo (4-7 Hz). Se presenta frecuentemente de forma unilateral, es decir en el lado derecho o en el izquierdo del cuerpo. Aunque hay un 30% de los casos que no presentan temblor (Logishetty & Chaudhuri, 2009) al inicio de la enfermedad. El temblor es una de las razones por las que los enfermos y familiares acuden al especialista, y esto explica la importancia de distinguir el temblor parkinsoniano del TE. En la EP se pueden observar otros tipos de temblor como el temblor postural, el temblor emergente y el temblor isométrico (Logishetty & Chaudhuri, 2009). Otros problemas motores presentes en la enfermedad son la bradicinesia y la hipocinesia, que son los síntomas cardinales de la EP, y los más incapacitantes a lo largo de su evolución. En estadios iniciales de la enfermedad se

pueden manifestar en la afectación de los movimientos finos, como abrochar botones o escribir, siendo característico que la letra vaya siendo progresivamente más pequeña (micrografía) (Beitz, 2014).

La marcha se ve afectada en la enfermedad, y los pacientes muestran dificultades para comenzar a caminar, marcha a pequeños pasos y arrastrando los pies. También puede observarse una pérdida de braceo al caminar, en un brazo o en los dos (Mazzoni, Shabbott, & Cortés, 2012). La cara es inexpresiva (cara de máscara o hipomimia) y tienen reducido el parpadeo (Marneweck & Hammond, 2014). También se puede mencionar la presencia de movimientos laríngeos bradikinéticos, con una voz monótona y baja en volumen (Beitz 2014).

La rigidez se detecta a través de la exploración, aunque los pacientes pueden emitir quejas sobre rigidez muscular y dolor (Endo, Okuno, Yokoe, Akazawa & Sakoda, 2009).

2.2.3 Síntomas no motores.

Muchos síntomas no motores aparecen en la EP desde los estadios tempranos, teniendo un importante efecto sobre la calidad de vida del paciente (Beitz, 2014). Entre estos síntomas destacamos: pérdida olfatoria, depresión, alteraciones en el sueño, problemas intestinales y de vejiga, fatiga, apatía, dolor, disfunción autonómica, problemas cognitivos y demencia (Chaudhuri *et al.*, 2006). La tabla 11, recoge la mayoría de los síntomas no motores descritos en la EP, basada en los datos de Logishetty & Chaudhuri (2009). Los síntomas no motores afectan a un 90% de los pacientes con EP (Barone *et al.*, 2009). Algunos de estos síntomas pueden estar presentes incluso varios años antes de la aparición de la sintomatología motora (Ross *et al.*, 2008).

Tabla 11. Síntomas no motores de la EP.

| Síntomas neuropsiquiátricos | Síntomas gastrointestinales. |
|---|---|
| Depresión, apatía, ansiedad. Anhedonia Déficit atencional Alucinaciones, ilusiones, delirios Demencia Conducta obsesiva (normalmente inducida por droga) Conducta repetitiva (actos compulsivos) Confusión Delirios (puede ser consecuencia de drogas) Ataques de pánico | Goteo de saliva Ageusia Disfagia/asfixia Reflujo, vómitos Nauseas Estreñimiento Insatisfacción miccional Incontinencia fecal |
| Trastornos del sueño | Sintomatología sensorial |
| Piernas inquietas y movimientos periódicos de piernas Trastorno de conducta en sueño REM Pérdida de tono en sueño REM Trastorno del movimiento en el sueño No-REM Excesiva somnolencia diaria Sueños vívidos Insomnio Desórdenes respiratorios del sueño | Dolor Parestesia Disminución de la olfacción Alteración en el reconocimiento del color |
| Síntomas Autonómicos | Otros síntomas |
| Alteraciones de vejiga Urgencias urinarias nocturna Frecuencia urinaria Sudoración Hipotensión ortostática (HO) Caídas relacionadas con la HO Dolor en nuca Disfunción sexual | Fatiga Diplopía Visión borrosa Seborrea Pérdida de talla Aumento de peso (puede ser inducida por droga) |
| Hipersexualidad (puede ser inducida por droga) | Fluctuaciones no motoras. |
| Impotencia eréctil Ojos secos (xerostomía) | Autonómicas Cognitivas Sensoriales |

Tabla recogida de: Logishetty & Chaudhuri, 2009.

2.2.4 Factores de riesgo.

Es difícil determinar, a pesar de los numerosos estudios, los factores de riesgo de la EP. Uno de estos factores es el envejecimiento, ya que la incidencia aumenta con la edad, pero no es el único factor responsable porque hay sujetos con inicio joven (Bender

et al., 2006). Por otro lado los patrones de pérdida de células dopaminérgicas en el envejecimiento normal difieren de los de la EP (Logishetty & Chaudhuri, 2009).

Existen sustancias que pueden provocar parkinsonismo. El principal ejemplo es el *1-Methyl-4-phenyl-1.2.3.6- tetrahydropyridine* (MPTP). Esta sustancia se consumió accidentalmente como derivado de la heroína en USA entre la década de los 70 y 80, provocando un parkinsonismo que respondía a la Levodopa (Ben-Shlomo, 1996). Esto ha permitido utilizar el MPTP como un agente experimental, para inducir parkinsonismo en modelos animales, al causar un daño selectivo en células nigroestriatales. Recientemente también se ha observado un aumento de casos de EP en sujetos expuestos a metales y pesticidas (Ratner, Farb, Ozer, Feldman & Durso, 2014).

Hay estudios que sugieren otros agentes medioambientales, así como ciertos rasgos de personalidad (obsesivo compulsivo), depresión, se asocian con un riesgo mayor de sufrir EP, pero la evidencia de estos datos no es robusta (García-Ruiz Espiga & Martinez Castrillo, 2009).

2.2.5 Factores Genéticos.

Los sujetos con historia familiar positiva tienen dos veces más riesgo de desarrollar EP, y el riesgo aumenta en familiares de primer grado (Logishetty & Chaudhuri, 2009).

Se han descrito mutaciones en distintos genes capaces de causar la enfermedad de Parkinson con herencia autosómica dominante o recesiva, que han ido recibiendo la denominación de PARK, con números correlativos de acuerdo a la fecha de descripción. Polymeropoulos *et al.* (1996) determinaron una mutación en el gen que codifica la proteína α -sinucleína (uno de los componentes de los cuerpos de Lewy). Esta mutación producía un parkinsonismo muy agresivo en una familia ítalo-americana en diferentes

generaciones. Este gen fue llamado PARK1 y se ha observado que está implicado en formas raras de EP.

Parkin (PARK2) y LRRK2 (PARK8) son los genes que se asocian con mayor frecuencia a la EP familiar. LRRK2 (*Leucine-rich repeat Kinase 2*) es parte de la familia de genes ROCO, y codifica la proteína dardarina. El gen LRRK2 se ha asociado con casos familiares y esporádicos de inicio tardío de la enfermedad. La mutación G2019S en el gen LRRK2 es la más común (Pankratz & Foroud, 2007); se ha calculado que aparece entre el 0.5 y 2% de los casos “aparentemente” esporádicos y aproximadamente un 5% de los casos familiares. Esto se ha identificado con más frecuencia en la población árabe del norte de África y en los judíos Ashkenazi (de origen Europeo).

Los genes relacionados con las formas esporádicas más comunes de la enfermedad son difíciles de localizar, aunque en raras ocasiones en pacientes con EP esporádica se detectan mutaciones en genes causantes de la EP familiar, ya sean con herencia recesiva, como PARK2 (parkin), PINK1 y PARK7 (DJ1), o dominante como LRRK2 (Pankratz & Foroud, 2007).

Entre los genes que aumentan el riesgo de la EP, el principal es el gen de la glucocerebrosidasa (GBA). Hasta un 20% de pacientes con EP esporádica entre los judíos Ashkenazi portaban una mutación en GBA (Pankratz & Foroud, 2007).

Otros estudios (Pankratz & Foroud, 2007) han identificado otras variantes genéticas de susceptibilidad, incluyendo genes mitocondriales que codifican proteínas participantes en el transporte de electrones, genes que codifican las proteínas tau y NR4A2, que es esencial para la diferenciación de las neuronas dopaminérgicas de la sustancia negra.

2.2.6 Estudios fisiopatológicos.

El rasgo patológico principal en la EP es la degeneración de las neuronas dopaminérgicas de la “*pars compacta*” de la sustancia negra. Estas neuronas tienen proyecciones fundamentalmente al estriado, especialmente al putamen. Esto ha sugerido que la deficiencia dopaminérgica desestabiliza la interacción entre los dos principales circuitos funcionales de los ganglios basales: la vía directa vínculo-D1 (estimulador) y la vía indirecta vínculo-D2 (inhibidor) (Logishetty & Chaudhuri, 2009). En la EP la degeneración de células dopaminérgicas, conduce a una sobre-excitación del circuito directo y como consecuencia aparece la bradicinesia, con esto, aparece paradójicamente una excitación de los núcleos subtalámicos y del segmento interno del globo pálido (García-Ruiz Espiga & Martinez Castrillo, 2009).

Los cuerpos de Lewy son cuerpos de inclusión intracitoplasmáticos eosinofílicos, que se han encontrado en las neuronas de la sustancia negra. Su formación es una marca de la degeneración de las células dopaminérgicas en la EP (Logishetty & Chaudhuri, 2009). La formación de los cuerpos de Lewy ocurre en el tronco cerebral, en la médula superior y en el bulbo olfatorio. También se han observado cuerpos de Lewy en el sistema nervioso periférico y en el intestino (Braak *et al.*, 2003). Los estadios neuropatológicos más aceptados en la EP son los propuestos por Braak *et al.* (2003), basados en la cronología de aparición de las alteraciones neuropatológicas de la EP. En los estadios 1 y 2, el bulbo olfatorio, la médula dorsal y núcleos de la protuberancia presentan de forma precoz las alteraciones neuropatológicas de la EP, lo que explicaría que muchos de los síntomas no motores, como la pérdida olfatoria, las alteraciones del sueño, o el estreñimiento, aparezcan antes de los síntomas motores. En el estadio 3, es el mesencéfalo y la sustancia negra las que comienzan a verse afectadas. De acuerdo con esta hipótesis, el déficit motor de la EP se manifestaría en este tercer estadio. En los

estadios 4 a 6 de Braak se verían afectados el sistema límbico y la corteza de los hemisferios cerebrales, con la aparición de sintomatología cognitiva y conductual. No obstante, la teoría de Braak no puede explicar por qué algunos pacientes con EP en fases iniciales muestran evidencia de alteración cognitiva (Logishetty & Chaudhuri, 2009).

Recientemente, un estudio realizado con tomografía de emisión de positrones (PET) (García-Ruiz Espiga & Martínez Castrillo, 2009) ha identificado neuroinflamación en el tronco cerebral, lo cual podría sugerir que el proceso patológico de la EP quizás se inicie por una reacción de las células gliales en este área.

2.2.7 Confirmación del diagnóstico.

No hay test específicos para el diagnóstico de la EP. Los test de levodopa o apomorfina no son aconsejables por el alto número de falsos-positivos y falsos-negativos que presentan (García-Ruiz Espiga & Martínez Castrillo, 2009).

El DaT-SCAN es una prueba de SPECT (*Single Photon Emission Computed Tomography*), que utiliza un marcador derivado de la cocaína (123I-β-CIT y 123I-FP-CIT). Se trata de una prueba recomendada en casos de diagnóstico incierto y de uso extendido para realizar el diagnóstico diferencial con respecto al TE (Logishetty & Chaudhuri, 2009). En el DaT-SCAN se marcan los transportadores de la dopamina presináptica, proporcionando información de las neuronas presinápticas que se degeneran en la EP. En el TE el DaT-SCAN muestra una imagen normal, mientras que en la EP hay una disminución de la captación de los ligandos, normalmente correlacionados con el lado del cuerpo afectado en la clínica. Los datos del DaT-SCAN también parecen correlacionar con la progresión de la enfermedad. Esta prueba muestra un buen rendimiento en la distinción entre EP y TE, pero no diferencia entre la EP y otras causas de parkinsonismo degenerativo (García-Ruiz Espiga & Martínez Castrillo, 2009).

Recientemente, se está utilizando la ultrasonografía transcraneal para revelar características de hiperecogenicidad de la sustancia negra en pacientes con EP. Esto puede estar sugiriendo un exceso de hierro depositado en la sustancia negra, pero esta técnica necesita ser validada antes de aconsejar su uso (Logishetty & Chaudhuri, 2009).

La tomografía computarizada y la resonancia magnética no son imprescindibles para el diagnóstico, pero se aconseja su realización cuando el parkinsonismo se presenta de forma unilateral pura o en ambos lados de forma atípica, o si se presentan signos adicionales (por ejemplo, piramidalismo). La resonancia magnética craneal puede ayudar en el diagnóstico diferencial con otros parkinsonismos degenerativos como la atrofia multisistema o la parálisis supranuclear progresiva (Logishetty & Chaudhuri, 2009).

2.2.8 Estudios cognitivos.

La alteración cognitiva es particularmente prevalente en la EP. Esta alteración varía desde leves déficit a demencia grave (Caviness *et al.*, 2007). La demencia suele aparecer en estadios avanzados de la enfermedad, llegando a afectar a un 80% de sujetos que llevan sufriendo alrededor de 20 años la EP (Hely, Reid, Adena, Halliday & Morris, 2008). En los inicios de la enfermedad, existe un tercio de los pacientes que desde el momento del diagnóstico presentan leves déficit cognitivos (Foltynie, Brayne, Robbins & Barker, 2004). Hay autores que defienden que incluso se podría encontrar antes del inicio de la enfermedad (Postuma *et al.* 2012). Estas limitaciones a nivel cognitivo tienen un alto impacto en la calidad de vida de los pacientes (Schrage, Jahanshahi & Quinn, 2000), relacionándose con el estrés de los cuidadores (Aarsland, Larsen, Karlsen, Lim & Tandberg, 1999) y con el incremento del riesgo de institucionalización en residencia del enfermo (Aarsland, Larsen, Tandberg & Laake, 2000). Estos déficit cognitivos encontrados al inicio de la enfermedad también se asocian a un

riesgo mayor de sufrir demencia (Williams-Gray, Foltynie, Brayne, Robbins & Barker, 2007).

2.2.8.1 Alteración Cognitiva leve en la EP.

Como se ha comentado en apartados anteriores, muchos pacientes con EP presentan síntomas cognitivos, en un espectro que va desde la normalidad cognitiva hasta la demencia. Para un diagnóstico más preciso de las manifestaciones cognitivas previas a la demencia, se han publicado unos criterios uniformes de Deterioro cognitivo leve (DCL) en la EP (Litvan *et al.*, 2012). Estos criterios se dividen en dos niveles, unos más generales similares a otros criterios de DCL utilizados en otras enfermedades neurodegenerativas (Pertersen et al 2004), y otros más estrictos, centrados, en los aspectos neuropsicológicos que se alteran con más frecuencia en la EP.

El primer nivel incluye los siguientes criterios:

- El diagnóstico de EP se ha realizado en base a los Criterios del Banco de Cerebros de Londres.
- El declive gradual en las habilidades cognitivas ha de ser informado por el paciente, por un informador, u observado por el clínico.
- Los déficit cognitivos han de ser objetivados por test neuropsicológicos formales, o por una escala global de habilidades cognitivas.
- Estos déficit cognitivos no interfieren significativamente en las actividades de la vida diaria.

El segundo nivel de criterios diagnósticos específicos confiere una mayor certeza para el diagnóstico, e implica una evaluación más completa. Los criterios son los siguientes:

- La evaluación neuropsicológica incluirá dos pruebas dentro de cada uno de los dominios cognitivos (atención y memoria de trabajo, función ejecutiva, lenguaje, memoria y capacidad visuoespacial).

- Debe mostrarse alteración en las dos pruebas de uno de los dominios, o la alteración de una prueba en dos o más dominios cognitivos.

- Esta alteración debe estar por debajo de los datos normalizados, o existir una clara disminución del rendimiento significativo en una serie de pruebas, o que exista una pérdida cognitiva significativa desde los niveles premórbidos.

Estos criterios requieren aún más estudios y validaciones antes de generalizarse su uso. Un estudio reciente de la *Movement Disorder Society* (MDS) utilizando estos criterios encontró una prevalencia del 27% (rango: 19-38%) de sujetos con EP que mostraban DCL-EP (Litvan *et al.*, 2011).

Esta entidad de DCL-EP se asocia a una mayor edad (Mamikonyan *et al.*, 2009), sexo masculino (Muslimovic, Post, Speelman, & Schmand, 2005) y bajo nivel educativo (Tedrus, Fonseca, Letro, Bossoni & Samara, 2009). También se asocia con un comienzo más tardío de la enfermedad (Muslimovic *et al.*, 2005; Verbaan *et al.*, 2007), mayor gravedad en los síntomas de la EP (Muslimovic *et al.*, 2005; Mamikonyan *et al.*, 2009) y más duración de ésta (Caviness *et al.*, 2007; Verbaan *et al.*, 2007).

La mayoría de los estudios han demostrado que los síntomas motores diferentes del temblor (bradicinesia, rigidez, inestabilidad postural, y problemas al caminar) están claramente asociados a la disfunción cognitiva (Verbaan *et al.*, 2007; Lewis, Foltynie, Blackwell, Bobbins, Owen & Barker, 2005; Reijnders, Ehrt, Lousberg, Aarsland & Leentjens, 2009). Se han encontrado asociaciones entre los rasgos no motores de la enfermedad como la alteración del sueño (Gagnon *et al.*, 2009), el aumento de la gravedad de la somnolencia durante el día (Mamikonyan *et al.*, 2009) o la mayor alteración autonómica (Verbaan *et al.*, 2007) y el DCL-EP. La alteración afectiva y los

síntomas psicóticos se asocian también a la alteración cognitiva (Verbaan *et al.*, 2007; Lewis *et al.*, 2005). Muchos de estos estudios no se realizaron explícitamente para buscar la asociación entre estos rasgos y el DCL-EP, pudiendo haber una baja estimación de éstos (Bocanegra *et al.*, 2014).

Los dominios cognitivos que normalmente se ven afectados en PD incluyen funciones ejecutivas, atención, velocidad de procesamiento, capacidad visuoespacial, aprendizaje, memoria y habilidades lingüísticas. Una reciente revisión del equipo de trabajo de la MDS ha encontrado que la alteración en un único dominio es más común que la alteración en múltiples dominios, y que el dominio afectado suele ser no-amnésico (Litvan *et al.*, 2011). La alteración en funciones ejecutivas y atención es más común en sujetos con EP sin demencia y la mitad de estos sujetos quizás experimenten problemas visuoespaciales y en el recuerdo libre de memoria (Muslimovic *et al.*, 2005), mientras reconocimiento, aprendizaje y lenguaje están relativamente preservados. (Caviness, *et al.*, 2007; McKinlay, Grace, Dalrymple-Alford & Roger, 2009). Existen de un 15 a un 20% de sujetos con errores en denominación (Muslimovic *et al.*, 2005), o alteraciones de memoria en la codificación (Weintraub, Moberg, Culbertson, Duda & Stern, 2004) que reflejan una alteración del lóbulo temporal (Teipe *et al.*, 2006) muy parecida a la descrita en la enfermedad de Alzheimer.

Las alteraciones en tareas neuropsicológicas que se asocian más a una transición de EP sin demencia a EP con demencia, son dificultades en la copia de dibujos, denominación y fluencia semántica (Galvin, Pollack & Morris, 2006; Williams-Gray, Foltynie, Brayne, Robbins & Barker, 2007).

Un estudio que recogió los casos prevalentes durante un año encontró que el 62% de los sujetos con alteraciones cognitivas, habían desarrollado demencia durante la evolución, frente a un 20% de sujetos sin alteraciones cognitivas (Janvin, Aarsland & Larsen, 2005).

En otro estudio longitudinal, de tres años y medio de duración, observaron una proporción parecida a la anterior en los sujetos que rendían por debajo de una desviación y media de la media en al menos uno de los test neuropsicológicos (Williams-Gray, Foltynie, Brayne, Robbins & Barker, 2007). En particular, déficit cognitivos corticales posteriores son indicativos de un incremento del riesgo de desarrollo de demencia asociada a la EP (Williams-Gray *et al.*, 2007).

En los últimos años, se han estudiado diferentes biomarcadores relacionados con las alteraciones cognitivas en la EP. A nivel genético se ha descrito que el gen de Catecol-O-Metiltransferasa (COMT) contiene un polimorfismo funcional (COMT Val158Met) donde el alelo de la metionina ha mostrado tener una reducción cuádruple de la actividad enzimática comparada con el alelo de la valina (Lachman, Papolos, Saito, Yu, Szumlanski & Weinshilboum, 1996.). Este polimorfismo funcional, COMT Val158 Met, ha mostrado tener influencia en el rendimiento ejecutivo de los sujetos con EP, que correlaciona con un rendimiento bajo en la capacidad de planificación (Foltynie *et al.*, 2004). Esta alteración en las funciones ejecutivas se atribuye a un estado hiperdopaminérgico en el córtex prefrontal dorsolateral. Además, en un reciente estudio de resonancia magnética se ha comunicado que los pacientes con EP con este polimorfismo funcional, tienen una reducción significativa en los niveles de oxígeno en sangre en los circuitos fronto-parietales implicados en la planificación (Williams-Gray *et al.*, 2007) y en el control atencional (Williams-Gray *et al.*, 2007). A pesar de la influencia del genotipo COMT en la conducta ejecutiva, no parece influir en el desarrollo de demencia (Williams-Gray *et al.*, 2009). Por otro lado, un polimorfismo asociado a la proteína tau (MAPT, H1 haplotype) tiene una fuerte asociación con el desarrollo de la demencia en la EP (Setó-Salvia *et al.*, 2011).

Los pacientes con DCL-EP muestran patrones de atrofia diferentes a los sujetos con EP y cognición normal, pero muestran patrones similares a los sujetos con

demencia, caracterizada por atrofia en el hipocampo, en el córtex prefrontal, en el lóbulo occipital, y en la sustancia blanca del lóbulo parietal (Weintraub *et al.*, 2011).

Estudios con resonancia magnética volumétrica, realizada normalmente en pacientes no medicados con EP temprana, han identificado algunas correlaciones entre la atrofia focal de determinadas regiones y alteraciones cognitivas específicas (Brück, Kurki, Kaasinen, Vahlberg & Rinne, 2004). La atrofia del hipocampo izquierdo se ha asociado con alteraciones de memoria, mientras la atrofia del córtex prefrontal se ha asociado con el rendimiento en atención sostenida. Estos resultados no son universales y hay otros estudios que no han encontrado atrofia regional en pacientes con EP de nuevo diagnóstico, o asociación entre la atrofia de la sustancia gris y la alteración cognitiva (Dalaker *et al.*, 2010).

Estudios con tomografía de positrón único, con uso de fluorodeoxiglucosa (FDG-PET) han evaluado el metabolismo cerebral en pacientes con EP. Estos trabajos han encontrado una asociación entre los déficit cognitivos y patrones de decremento del metabolismo prefrontal y parietal, así como un incremento del metabolismo del cerebelo y del tronco cerebral, que aumenta con la gravedad en los sujetos con DCL-EP multidominio (Huang, Mattis, Perrine, Brown, Dhawan & Eidelberg, 2008). Estos patrones de alteración del metabolismo han sido confirmados con resonancia magnética espectroscópica (RMS) en la EP. Lewis *et al.* (2012) encontraron que la pérdida de integridad neuronal (medida con N-Acetil Aspartato) en el área del cíngulo anterior en pacientes con EP estaba asociado con un peor rendimiento en funciones ejecutivas. Un hipometabolismo temporo-parietal cortical ha sido descrito en pacientes con EP sin demencia, tanto con el uso de P-MRS, como de FDG-PET (Hu *et al.*, 2000). Estos cambios metabólicos son detectados usando medidas de ratio de NAA/creatina en pacientes con EP, lo cual correlaciona con pruebas de memoria (Camicioli *et al.*, 2004).

Hay estudios que no estaban orientados específicamente al estudio del DCL-EP, que han encontrado relación entre el rendimiento en funciones ejecutivas en EP y los niveles de dopamina en el estriado y regiones corticales, utilizando PET de fluorodopa (Rinne *et al.*, 2000). Además se ha encontrado una reducción de niveles de oxígeno en sangre en ambos estriados y en regiones corticales, usando la resonancia magnética funcional en pacientes con disfunción ejecutiva (Lewis, Dove, Robbins, Barker & Owen, 2003).

Un reciente estudio prospectivo con líquido cefalorraquídeo (LCR) ha mostrado que unos niveles basales reducidos de amiloide β_1 -42 ($A\beta_1$ -42) era un predictor de la pérdida cognitiva en la EP (Siderowf *et al.*, 2010). Otro segundo estudio evaluaba una cohorte de nuevos pacientes diagnosticados de EP, no tratados, que revelaba una asociación significativa entre los niveles de la proteína $A\beta$ en el LCR y la alteración en pruebas de memoria (Alves *et al.*, 2010). Estos datos sugieren que la alteración en la metabolización de la proteína $A\beta$ puede indicar comorbilidad con la enfermedad de Alzheimer, contribuyendo este hecho a la heterogeneidad en los patrones y curso del declive cognitivo en la EP.

2.2.8.2 La demencia en la EP.

La demencia suele aparecer tardíamente en el curso de la EP y se caracteriza, principalmente, por alteraciones de tipo frontal, déficit en la fluidez, en las habilidades visuoespaciales y visuoperceptivas, y en la memoria (Noe, Marder, Bell, Jacobs, Manly & Stern, 2004). En los últimos años se han establecido criterios bien definidos y ajustados a las características clínicas de estos pacientes (Emre *et al.*, 2007). Una revisión sistemática (Aarsland, Zaccai & Brayne, 2005) analizó 24 estudios poblacionales desde 1966 a 1996 para estudiar la prevalencia de la demencia en EP, y

encontraron que el 24-31% de los pacientes mayores de 65 años que padecían EP tenían demencia.

Por otra parte, los estudios realizados con diseños longitudinales que han informado sobre la prevalencia acumulada de demencia pueden ofrecer una estimación mucho más cercana de la frecuencia de ésta. En el estudio realizado en Stavanger (Aarsland, Andersen, Larsen, Lolk & Kragh-Sørensen, 2003), se siguió durante ocho años a 224 pacientes con EP, de los cuales, al inicio del estudio, el 26% presentó demencia; a los cuatro años de seguimiento, la prevalencia de demencia fue tres veces más alta al compararse con sujetos sin EP; y a los ocho años, la prevalencia fue del 78,2%. Otro estudio (Buter, van den Hout, Matthews, Larsen, Brayne & Aarsland, 2008) siguió a 233 pacientes con EP durante 12 años, y determinó una prevalencia de demencia del 27% en la evaluación basal y del 60% a los 12 años. El único estudio longitudinal que ha reclutado pacientes con diagnóstico *de novo* de EP y que han hecho un seguimiento cognitivo a 20 años es el estudio realizado en Sydney (Hely *et al.*, 2008; Reid, Hely, Morris, Loy & Halliday, 2011). Los autores indicaron que en este tiempo de seguimiento, 100 de 136 pacientes habían muerto y la frecuencia de demencia de los supervivientes fue del 83%. El estudio también concluyó que existe una asociación entre una mayor edad de inicio de la enfermedad con un deterioro cognitivo más rápido y de peor pronóstico.

La media de tiempo que transcurre desde el inicio de la EP, hasta el desarrollo de la demencia está alrededor de los 10 años (Hely *et al.*, 2008; Aarsland *et al.*, 2007).

Por otro lado, las investigaciones que han determinado la incidencia de demencia en la EP han informado de valores de 95,3 (Aarsland, Andersen, Larsen, Lolk, Nielsen & Kragh-Sørensen, 2001), 107,1 (Hobson & Meara, 2004) y 112,5 (Marder, Tang, Cote, Stern & Mayeux, 1995) en 1.000 pacientes con EP por año, lo cual quiere

decir, que aproximadamente el 10% de la población con EP desarrollará demencia anualmente (Bocanegra, Trujillo-Orrego & Pineda, 2014).

Sobre el perfil cognitivo de esta demencia se ha descrito una afectación de los procesos de atención, aumento en el tiempo de reacción (Ballard *et al.*, 2002; Petrova, Raycheva & Traykov, 2012) y deterioro en tareas de vigilancia (Noe *et al.*, 2004). Estas alteraciones son similares a las encontradas en pacientes con demencia con cuerpos de Lewy y son significativamente mayores a las halladas en la enfermedad de Alzheimer (EA) (Ballard *et al.*, 2002; Noe *et al.*, 2004). También se ven afectadas las funciones ejecutivas, las tareas de razonamiento espacial (Starkstein *et al.*, 1996), y la formación de conceptos (Petrova *et al.*, 2012.), con un bajo desempeño en tareas que evalúan la capacidad de iniciación y perseveración (Paolo, Tröster, Glatt, Hubble & Koller, 1995; Aarsland, Litvan, Salmon, Galasko, Wentzel-Larsen & Larsen, 2003). En medidas de fluidez fonética no se han encontrado diferencias entre los pacientes con demencia por EP, demencia con cuerpos de Lewy o EA (Starkstein *et al.*, 1996; Cahn-Weiner, Grace, Ott, Fernández & Friedman, 2002).

La memoria también se encuentra afectada en la EP con demencia. Un estudio indicó quejas de memoria en el 67% de los pacientes (Noe *et al.*, 2004), y esta alteración en memoria es de menor magnitud al encontrado en pacientes con EA (Noe *et al.*, 2004; Farlow, Schmitt, Aarsland, Grossberg, Somogyi & Meng, 2013; Park, Kim, Cheon, Cha, Kim & Kim, 2011), y muestra un patrón diferente: los pacientes con EP muestran más problemas en recuperación de la información y los sujetos con EA en la codificación y el almacenamiento.

Los pacientes con EP con demencia tienen una pobre ejecución en tareas que implican procesamiento perceptual visual y espacial comparados con pacientes con la EA (Noe *et al.*, 2004), pero el desempeño es mejor que el de los pacientes con demencia por cuerpos de Lewy (Mosimann, Mather, Wesnes, O'Brien, Burn & McKeith, 2004).

Con relación a los problemas del lenguaje en pacientes con EP con demencia, es probable que hayan recibido menos atención en los estudios, porque estos pacientes no cursan con cuadros de afasia. Sin embargo, desde la década de los noventa, se plantearon estudios exclusivos del lenguaje en pacientes con EP sin demencia que establecieron que tenían alteraciones en la comprensión de estructuras gramaticales complejas (Lieberman, Kako, Friedman, Tajchman, Feldman & Jimenez, 1992; Grossman *et al.*, 2002). En pacientes con demencia estas complicaciones se mantienen y aparecen problemas en las tareas de denominación (Petrova *et al.*, 2012).

Cuando se analiza el patrón de alteración cognitiva entre la DCL-EP y la demencia en los pacientes con EP, se ha observado, que la presencia de alteraciones cognitivas visuoperceptivas y/o visuoespaciales se asocian a mayor riesgo de demencia en pacientes con EP. El “*Estudio CAMPAIGN*”, en un seguimiento a cinco (Williams-Gray *et al.*, 2009) y diez (Williams-Gray *et al.*, 2013) años de una cohorte de pacientes con EP, mostró que las dificultades en tareas de fluidez semántica, habilidades visuoespaciales y déficit en la memoria semántica son factores de riesgo para el desarrollo de demencia. Estos hallazgos son consistentes con otros estudios en los que se ha comunicado que el déficit en tareas de denominación, copia de dibujos, memoria visual y cálculo son posibles predictores de demencia en pacientes con EP (Song, Kim, Jeong, Song & Lee, 2008; Pagonabarraga, Kulisevsky, Llebaria, García-Sánchez, Pascual-Sedano & Gironell, 2008).

2.2.9 Alteraciones neuropsiquiátricas asociadas a la EP.

El estudio de los trastornos neuropsiquiátricos asociados a la EP se remonta a la década de 1960 y 1970, donde se comenzó a estudiar la depresión (Mandell, Markham & Fowler, 1961) y las alucinaciones (Damasio, Lobo-Antunes & Macedo, 1971) en esta enfermedad. Al principio se asociaron estos síntomas al consumo de fármacos, y no fue

hasta 1977 cuando se comenzó a hablar de la depresión como síntoma de la enfermedad (Asnis, 1977). Tuvieron que pasar 20 años para entender que las alucinaciones son un fenómeno propio del proceso degenerativo (Graham, Grunewald & Sagar, 1997). Por otro lado, la apatía como alteración conductual relacionada con la EP, no se comenzó a estudiar hasta 1992 (Starkstein, Mayberg, Preziosi, Andrezejewski, Leiguarda & Robinson, 1992).

En 1999 se realizó el primer estudio que analizó la frecuencia de un amplio abanico de síntomas conductuales en la EP. Se administró la escala NPI (*The Neuropsychiatric Inventory*) (Cummings, Mega, Gray, Rosenberg-Thompson, Carusi & Gornbein, 2004) a 140 pacientes con y sin demencia, con entre 7 y 17 años de evolución de la enfermedad (Aarsland, Larsen, Lim, Janvin, Karlsen, Tandberg & Cummings, 1999). El 61% de la muestra presentaba síntomas en el momento del estudio, un 40% sintomatología depresiva, un 20% mostraba ansiedad, un 25% alucinaciones y un 15% clínica delirante. También se analizó la relación de estos síntomas con otras variables de la enfermedad, los sujetos con más afectación motora y los que tenían un peor rendimiento cognitivo global, eran los que mostraban clínica psiquiátrica con más frecuencia y gravedad. Este grupo volvió a analizar en el 2007 las variables recogidas en el NPI en una población de 537 pacientes con demencia asociada a EP (Aarsland *et al.*, 2007). En el estudio encontraron que un 89% mostraba síntomas psiquiátricos, y que un 64% los mostraba con una intensidad moderada a grave. Los síntomas más comunes y de mayor gravedad eran los mismos que los encontrados en el primer estudio. También describieron que la clínica delirante, junto con la apatía, se asocia con mayor impacto emocional y más carga del cuidador.

En los últimos 10 años se ha descrito una alta frecuencia de trastornos del control de impulsos en pacientes con EP. Pueden presentar ludopatía, hipersexualidad, adicción a la levodopa, compras compulsivas, ingesta compulsiva de alimentos,

adicción a los ordenadores y *punding* (se trata de “la compulsión por realizar tareas mecánicas repetitivas, como ordenar, recolectar cosas, o encajar y desencajar elementos”). Comparten un mismo patrón conductual basado en la búsqueda irrefrenable de placer o satisfacción al llevar a cabo cualquiera de estas conductas. Esta búsqueda irrefrenable de recompensa, se acompaña de ansiedad anticipatoria que se alivia con la realización de la conducta. Lo presentan un 6-9% de los pacientes (Weintraub *et al.*, 2006) y se ha relacionado con el uso de agonistas dopaminérgicos, pero sin que sea más frecuente con alguno de ellos en concreto, ni tenga clara relación con la dosis (Voon *et al.*, 2006). También se han detectado antes del inicio de la enfermedad (Weintraub *et al.*, 2006), asociados a otros trastornos afectivos como la depresión o la irritabilidad (Pontone, Williams, Basset & Marsh, 2006) y en sujetos que no muestran alteraciones cognitivas (Giovannoni, O’Sullivan, Turner, Manson & Lees, 2000).

2.3 COMPARACIÓN ENTRE TEMBLOR ESENCIAL Y ENFERMEDAD DE PARKINSON.

La existencia de una posible relación entre EP y TE no está clara. Desde 1949 se habla de un posible vínculo entre TE y EP (Critchley, 1949), tras observar que en el TE existía un riesgo mayor de desarrollar PD que en la población general, pero que a la inversa esto no ocurría.

Estas dos enfermedades comparten una característica común que es la presencia de temblor, pero también muestran diferencias claras (véase tabla 12), como el tipo de este temblor. El temblor del TE se caracteriza por un temblor de acción de alta frecuencia (5–10 Hz) y baja amplitud, mientras la EP muestra un temblor de reposo de baja frecuencia (4-6 Hz) y media o alta amplitud (Ruonala *et al.*, 2013).

Tabla 12. Comparación entre temblor esencial y enfermedad de Parkinson.

| Evaluación clínica | Temblor esencial | Enfermedad de Parkinson |
|------------------------|--|---|
| Historia | | |
| Edad de comienzo | Bimodal (adolescente o adulto joven o mayores de 65 años). | Incremento de incidencia con la edad, especialmente mayores de 60 años. |
| Historia familiar | Común | Raro |
| Respuesta al alcohol | Común | Nunca |
| Evaluación del temblor | | |
| Fases del movimiento | Postural y cinético, plus reposo si es grave, se reduce al caminar | Reposo, resurge después de postura sostenida, aumenta al caminar |
| Distribución | Cabeza y voz | Boca, lengua y piernas |
| Frecuencia | 7-12 | 4-6 |
| Examen neurológico | | |
| Escritura | Descuidada con gran movimiento, rítmica | Micrografía, decremento de tamaño de movimientos |
| Cara | Expresión normal | Reducido movimiento de ojos, cara de máscara, expresión emocional embotada. |
| Voz | Temblor vocal | Hipofonía |
| Caminar | Normal | |

Elia WJ, Binit BS. Grand Rounds, Tremor. JAMA, 311, 948-954.

También se diferencian en la distribución, localización y progresión del temblor, tipo de escritura y opciones de tratamiento (Baumann, 2012). Además de las distintas características del temblor, la principal diferencia entre estas dos enfermedades es la presencia de bradicinesia, hipocinesia y rigidez en la EP, que están ausentes en el TE.

A pesar de estas diferencias también se han encontrado algunos aspectos que relacionan las dos enfermedades (Jimenez-Jimenez, Alonso-Navarro, Gracia-Martin & Agundez, 2012). Existe estudios que encuentran una predisposición hereditaria, hay mayor riesgo relativo en los familiares de primer grado de enfermos con EP de sufrir TE (Spanaki & Plaitakis, 2009).

A nivel clínico, en ocasiones es difícil una distinción clara de las dos enfermedades. Es bien conocido que algunos pacientes con EP pueden comenzar clínicamente con un temblor postural asimétrico idéntico al TE, meses o años antes de desarrollar el resto de las manifestaciones parkinsonianas clásicas (rigidez, bradicinesia). Este hecho puede implicar problemas a la hora de diagnosticar correctamente ambas entidades, especialmente en fases iniciales, provocando que se asuma un TE cuando el paciente, realmente, desarrollará una EP. En el estudio de Jain *et al.* (2006) analizaron los errores diagnósticos cometidos en una serie de 71 pacientes derivados a un hospital terciario con el diagnóstico inicial de TE, tras cinco años de seguimiento, se observó que hasta un 37% de los pacientes tenía en realidad una EP; es decir, uno de cada tres pacientes con temblor había sido erróneamente diagnosticado de TE. En otro trabajo retrospectivo (Chaudhuri, Buxton-Thomas, Dhawan, Peng, Meilak & Brooks, 2005), se estudiaron 13 pacientes diagnosticados inicialmente de TE, cuya única manifestación era la presencia de temblor postural asimétrico. El estudio mostró que todos ellos acabaron desarrollando una EP tras años de seguimiento. Un análisis preliminar de todos estos datos sugiere que se trataría de pacientes con EP diagnosticados erróneamente como TE; pero puede ocurrir también que los pacientes

tuviesen inicialmente un TE y, con el paso de los años, hubiesen desarrollado una EP. Por ello, los últimos estudios clínicos han utilizado estrictos criterios para el diagnóstico, para poder controlar estos posibles errores. En la actualidad se conoce que el tiempo estimado necesario para que un paciente con TE asimétrico aislado desarrolle una EP es de cinco años (Geraghty, Jankovic & Zetuský, 1985), por ello se ha establecido un tiempo necesario de evolución de cinco años, asegurando un mejor diagnóstico.

En segundo lugar, en los últimos años se ha profundizado en la descripción de las características clínicas propias que ayudan a diferenciar el temblor postural de los pacientes con TE del temblor postural de la EP, facilitando al clínico un correcto diagnóstico (Labiano-Fontcuberta & Benito-León, 2012). Se han encontrado ciertas características de los pacientes con TE que los diferencian de los sujetos con EP:

- a) Historia previa de temblor intencional de larga evolución (más de cinco años).
- b) Antecedentes familiares de temblor.
- c) Temblor postural sin latencia de inicio (el temblor se produce inmediatamente después de levantar las extremidades).
- d) Presencia de temblor en la voz.
- e) Temblor en la escritura o con el dibujo de la espiral de Arquímedes.
- f) Mejoría del temblor con alcohol y betabloqueantes.

Al contrario de lo que ocurre con el TE, en donde el temblor postural se manifiesta inmediatamente después de levantar al frente las extremidades superiores, el temblor postural de la EP típicamente ocurre tras una latencia de varios segundos o incluso minutos, a lo que se ha denominado “temblor reemergente” (Jain *et al.*, 2006); por tanto, la presencia de un temblor postural sin latencia de inicio en un paciente parkinsoniano sugiere la coexistencia de un TE.

Por este solapamiento clínico, diversos tipos de estudios han analizado las relaciones entre estas dos entidades.

2.3.1 Estudios epidemiológicos.

Numerosos estudios encuentran que la prevalencia del TE es de aproximadamente 2.3-14.3% en la población general (Louis & Ferreira, 2010). El incremento de prevalencia de TE en la población de pacientes con EP, junto con la mayor incidencia de TE en los pacientes con EP y viceversa, hace que sea difícil de entender estas dos enfermedades como trastornos independientes. En un estudio epidemiológico de TE en Papua y Nueva Guinea (Hornabrook & Nagurney, 1976) encontraron un temblor rítmico del dedo gordo (característico de la EP) sin otra evidencia de disfunción extrapiramidal en siete pacientes, y signos de EP en tres sujetos de 175 pacientes diagnosticados con temblor. También encontraron que los sujetos que padecían TE tenía un riesgo 35 veces mayor de desarrollar EP que los individuos sin TE. En otra serie clínica de 130 pacientes de TE (19,2% concomitaban con EP), Geraghty, Jankovic & Zetuský (1985) concluyeron que el riesgo de EP en esta población era 24 veces mayor del esperado. En la misma clínica Lou y Jakovic (1991) detectaron que un 20% de los 350 individuos con TE que estudiaron tenían algún signo de parkinsonismo. Un grupo español publicó un estudio donde el 8,7% de 357 pacientes diagnosticados de TE tenían EP concomitante, y el TE estaba presente al menos dos años antes del diagnóstico de EP (Tallón-Barranco *et al.*, 1997). Koller, Busenbark & Miner (1994) encuentran una frecuencia de EP concomitante de 6,1% en 678 pacientes con TE, y Cleaves, Findley & Koller (1988) describen leves signos extrapiramidales en un 4,5% de 237 pacientes con TE.

En estudios prospectivos de cohortes se ha descrito que en los pacientes con TE es como mínimo cuatro veces más común, comparado con controles, desarrollar una EP

incidente (Benito-León, Louis & Bermejo-Pareja, 2009). Los pacientes con TE también presentaron más riesgo de presentar parkinsonismo inducido por fármacos. En otro estudio realizado por Tan, Lee, Fook-Chong & Lum (2008) de 600 casos y controles, se observó que los pacientes con EP tenían entre 6 y 10 veces más probabilidades de tener TE respecto a los pacientes sin enfermedad. Es interesante comprobar cómo esta asociación que se observa entre el TE y la EP no ocurre entre otros parkinsonismos (Fekete & Jankovic, 2011; Louis & Frucht, 2007).

En estudios clínicos, Shahed & Jackovic (2007) describen los rasgos de 22 pacientes con TE de inicio joven que desarrollaron EP alrededor de los 40 años de edad. 18 de ellos informaron de una historia familiar de TE, y 13,6% tenían una historia familiar de EP. En 10 de los 11 pacientes con TE asimétrico, los síntomas de EP comenzaron en el mismo lado que el TE. El temblor de acción era el signo de inicio de EP en un 71,4% de los casos; mientras que temblor de reposo, rigidez y bradicinesia estaban presentes en un 90 % de los casos. Minen & Louis (2008) estudiaron los rasgos clínicos de 53 pacientes con combinación de TE y EP, aplicando los criterios diagnósticos por separado, primero para TE y luego para TE con EP. El tiempo de inicio de los síntomas de EP desde que se desarrolló el TE es de 5 años en un 38% de los pacientes, y más de 20 años en un 30,8 %. Con estos resultados, podemos concluir que en muchos casos esta aparición previa de ET en pacientes con EP, que no ocurre en otros parkinsonismos, indica que este ET es un posible factor de riesgo de la EP, enfatizando la relación entre las dos enfermedades.

2.3.2 Estudios de neuroimagen.

A nivel de neuroimagen también se han encontrado posibles relaciones entre TE y EP, aunque los datos son controvertidos.

En el DaT-SCAN de los pacientes con EP suele observarse un estriado anormal, con alteración de la vía nigroestriada presináptica, generalmente unilateral y contralateral a la del hemisferio más afectado clínicamente (Gerasimou, Aggelopoulou, Costa & Gotzamani-Psarrakou, 2006). Esta alteración de la captación se inicia en la zona posterior (putamen), y es ya evidente en momentos preclínicos de la enfermedad (Benamer *et al.*, 2003). La normalidad de un DaT-SCAN hace muy improbable la lesión dopaminérgica presináptica, pero no la excluye totalmente.

Tradicionalmente se ha considerado que los pacientes con TE no presentan alteraciones en el DaT-SCAN, lo que significa que en este trastorno no existe una alteración dopaminérgica subyacente. De hecho, la imagen del DaT-SCAN se propuso inicialmente como ayuda para diferenciar entre EP y TE (Benamer *et al.*, 2000). Esta prueba puede ser especialmente útil para afinar el diagnóstico en aquellos pacientes con EP en fases iniciales que presentan un temblor de acción aislado. No obstante, algunos estudios realizados con DaT-SCAN han demostrado leves déficit dopaminérgicos estriatales en pacientes con TE en comparación con controles, aunque esto fue menos marcado que en pacientes con EP (Isaias *et al.*, 2010; Coria, Gimenez-Garcia, Samaranch, Mora, Sampol-Bas & Pastor, 2012).

Un hecho interesante que sugiere la asociación entre ambas patologías es la demostración de que en algunos pacientes con TE se observan alteraciones en el DaT-SCAN. Presentan una disminución de actividad de la vía dopaminérgica, superponible a la de los pacientes con EP de fenotipo tremorígeno (Labiano-Fontcuberta & Benito-León, 2012). Esta alteración es localizada, fundamentalmente, en el núcleo caudado y el putamen, patrón diferente al que se encuentra en los pacientes con EP de fenotipo rígido-acinético, donde la disminución de la captación se centra en la zona posterior del putamen (Isaias *et al.*, 2010). Estos hallazgos sugieren que en algunos casos el temblor

esencial y las formas tremorígenas de la EP podrían compartir una misma alteración dopaminérgica, preferentemente localizada en el núcleo caudado (Isaias *et al.*, 2008).

Los estudios de ecografía transcraneal podrían suponer un vínculo adicional entre la EP y el TE, ya que orientan a un mecanismo fisiopatológico común en ambos procesos. En los pacientes con EP se detecta una hiperecogenicidad en el mesencéfalo, especialmente en el lado contralateral al hemicuerpo más afecto (Berg, Siefker, Ruprecht-Dorfler & Becker (2001). Este hallazgo se considera como un marcador de disfunción nigroestriatal. Estudios recientes de ecografía transcraneal han mostrado que la hiperecogenicidad de la sustancia negra es más frecuente en los pacientes con TE (hasta un 20%) que en la población asintomática normal (donde sólo se observó en el 10% de los sujetos analizados) (Budisic, Trkanjec, Bosnjak, Lovrencic-Huzjan, Vukovic & Demarin, 2009).

2.3.3 Estudios neuropatológicos.

Los últimos estudios neuropatológicos han sugerido una posible relación entre TE y PD. Yahr, Orosz & Purhohit (2003) estudiaron a una familia afectada con 36 miembros, incluidos dos gemelos idénticos con inicio temprano de TE, que desarrollaron síntomas parkinsonianos a los 50 años y cuyo diagnóstico fue confirmado por autopsia. Louis *et al.* (2007) encontraron cuerpos de Lewy en un número mayor del esperado por el envejecimiento normal en los pacientes con TE, situados en el *locus coeruleus*.

En otro estudio post-mortem de nueve casos de TE con temblor de reposo aislado, Louis *et al.* (2011) utilizaron inmunohistoquímica de la alfa-sinucleína y encontraron un incremento en el número de “torpedos” y un decremento del número de células de Purkinje en el cortex cerebral, leves cambios en el caudado, putamen y globo pálido y pérdida de neuronas dispersa en la sustancia negra *pars compacta* (similar a lo

encontrado en nueve casos de TE sin temblor de reposo, emparejados por edad) sin evidencias de cuerpos o neuritas de Lewy en estas estructuras (dos casos presentaban cuerpos de Lewy en el núcleo vagal dorsal y en el locus ceruleus). Estos datos sugieren que el temblor de reposo aislado en el TE no es consecuencia de la presencia de patología por cuerpos de Lewy en la sustancia negra compacta. Por otro lado, la presencia de cuerpos de Lewy en el cerebro de algunos pacientes con TE constituye un vínculo adicional entre ambas patologías. Está por demostrar si dicha presencia de cuerpos de Lewy en el tronco del encéfalo puede extenderse progresivamente a otras regiones anatómicas (sustancia negra), predisponiendo así al desarrollo de una EP, o si se trata de un hallazgo incidental.

2.3.3 Estudios genéticos.

En los últimos años se han publicado varios estudios que describen la posible asociación familiar entre ambas patologías. El estudio de Rocca *et al.* (2007), basado en una muestra poblacional de Minnesota (Estados Unidos), observó que los familiares de primer grado de los pacientes con EP tenían entre dos y tres veces más probabilidades de desarrollar TE que los controles. Esta asociación sólo aparecía en el subgrupo de pacientes cuya EP tenía un inicio por debajo de los 66 años. Estos autores enfatizaron un detalle interesante, que esta asociación sólo se daba en los familiares de aquellos pacientes con formas clínicas de EP en las que predominaba el temblor.

Spanaki & Plaitakis (2009) observaron datos semejantes al anterior estudio. Encontraron que los parientes de primer grado de los pacientes con EP tenían entre tres y cuatro veces más probabilidades de presentar TE respecto a los parientes de los controles sanos. Este riesgo se incrementaba notablemente si el paciente con EP tenía una forma clínica predominantemente tremórica. Este estudio ha sido validado posteriormente por Costello *et al.* (2010).

En otro estudio prospectivo (Roy, Boyer & Barbeau, 1983), se seleccionaron a 50 parientes de pacientes con EP, 50 parientes de TE, y 50 cónyuges de pacientes anteriores, y describen un parkinsonismo asociado a TE en 34 sujetos (10% de todos los parkinsonianos). En otro estudio posterior los mismos autores sugieren la presencia de agregaciones familiares en un 10-15% de casos de EP, dada la existencia de dos subconjuntos familiares bien definidos, uno de los cuales se denominó "TE asociado a parkinsonismo" (Barbeau & Roy, 1984). Hereda, Fang, Phibbs, Cooper, Charles & Davis (2009) también encuentran una alta relación entre ET y EP, el subtipo de EP con temblor predominante mostraban una historia familiar de TE mayor que cuando el subtipo era no tremórico.

Los resultados de todos estos estudios sugieren que la EP (al menos las formas clínicas en las que predomina el temblor) y el TE compartirían una susceptibilidad genética común. A pesar de su alta agregación familiar, no se han identificado los genes implicados (Deng, Le, Davidson, Xie & Jankovic, 2006). Hasta la fecha, el único vínculo genético entre ambas entidades es un polimorfismo del gen *LINGO1*, implicado en la regulación de la supervivencia neuronal, la regeneración de los axones del sistema nervioso central y la maduración de los oligodendrocitos. Investigadores de la clínica Mayo comunicaron que el alelo A s9652490 está presente tanto en pacientes con TE como en pacientes con EP (Vilariño-Güell *et al.*, 2010). En otros estudios esta asociación entre las dos enfermedades no se ha podido confirmar (Haubengerger *et al.*, 2009; Bialecka, Kurzawski, Tan & Drozdziak, 2010). Dada la falta de consistencia en los resultados de los diferentes estudios, todavía no puede determinarse si variaciones en el gen *LINGO1* se asocian a un mayor riesgo de EP, TE o a ambas.

2.3.4 Perfil neuropsicológico.

En la mayoría de los artículos publicados no se han descritos diferencias claras en los perfiles neuropsicológicos de los pacientes con TE y EP (Lombardi *et al.*, 2001; Gasparini *et al.*, 2001; Lacitz *et al.*, 2002; Higginson *et al.*, 2008; Frisina, Tse, Hälbig & Libow, 2009; Orzen Barut, Gunal, Turkmen, Mollahasanoğlu & Ankarah, 2013; Sengul, Sengul, Sural, Bakim & Forta, 2014; Benge, Phillips-Sabol & Phenis, 2014), véase tabla 13. Algunos autores han sugerido diferencias en el rendimiento en patrones frontales, pero este hallazgo no se ha confirmado en la mayoría de los estudios (Higginson *et al.*, 2008). En ciertos estudios se han encontrado diferencias, a favor de los sujetos con TE, en test como el reconocimiento de caras (Lombardi *et al.*, 2001). Benge, Phillips-Sabol & Phenis *et al.* (2014) encuentran diferencias en el CVLT y en el NABCAT (*Neuropsychological Assessment Battery Categories Test*) de Stern & White (2003). Lombardi *et al.* (2001) observan diferencia a favor de los sujetos con EP en el FAS, en letras y números y en dígitos. Pero hay otros autores que no encuentran diferencias entre las dos entidades (Higginson *et al.*, 2008; Sengul, Sengul, Sural, Bakim & Forta, 2014).

Los estudios que se han realizado sobre este tema presentan varias carencias: son escasos, los tamaños muestrales son pequeños y usan grupo control o datos normativos. Por otra parte, varios de estos trabajos sólo ofrecen un análisis neuropsicológico parcial, centrado en las funciones ejecutivas.

Por otra parte, en varios de los trabajos el grupo control o no existe o existen diferencias significativas en edad, nivel educativo, sexo y comorbilidades con respecto a los grupos de enfermedad, y en varios estudios no se ha recogido la gravedad, los años de evolución, la medicación y las enfermedades concomitantes. Por todas estas limitaciones, es conveniente realizar más estudios sobre este tema para reconocer las semejanzas y diferencias en el perfil neuropsicológico de estas dos entidades.

Tabla 13. Resumen de los principales estudios que comparan sujetos TE y EP en los test cognitivos.

| Estudio | Sujetos | | | | | Test | TE>EP | TE<EP |
|-------------------------------|---|---|------------------|--|----------------------------------|--|--|---|
| | Grupos | Edad media (Dt) | Sexo varón | Educación | Gravedad | | | |
| Gasparini, 2001 | TE, familiar: 15 TE, EP familiar: 12 CO: 15 EP: 15 | 68,82 (6,48) 68,18 (8.) 66,6 (7,34) 65,6 (7,1) | 8 6 8 7 | 6,36 (2,04) 5,45(1,62) 6,2(1,51) 6,4(2,1) | n.d | WSCT errores y persev Stroop TMT FAS ToL | TE familiares rinde mejor que los EP. El TE familiares de EP rinde igual que los EP, menos: TMT, parte B | |
| Lombardi <i>et al.</i> , 2001 | ET:18 EP: 18 Grupo normativo | 66,1 (12,3) 66,8 (6,6) | 10 15 | 14,2 (3,3) 13,07 (3,2) | CTRS: 19,1 (8,2) HyY: 3 (0,7) | MMSE Vocabulario WAIS-III Animales FAS TVB Test de reconocimiento de caras Test Hooper Semejanzas Matrices Figuras incompletas Dígitos Span Visual Letras y números CLVT WSCT errores y persev | EP <datos normativos BNT FAS Animales Reconocimiento de caras Hooper test Figuras incompletas CVLT, MD y recognition Spatial Span ET<EP Reconocimiento facial. | TE< datos normativos FAS Animales BNT CVLT; aprendizaje, MD y recognition Dígitos Letras y números WSCT error y perse TE<EP Letras y números dígitos FAS |
| Lacritz <i>et al.</i> , 2002 | ET: 13 EP: 17 Datos Normativos | 70,8 (11,8) 66,2 (4,6) | 8 7 | 11,6 (3,8) 13,2 (2,0) | n.d | Estimación de inteligencia CVLT Escala de memoria visual Memoria Visual WMS WSCT BNT FAS Cubos WAIS-III Ruff test Victoria Stroop | EP<Datos Normativos aprendizaje verbal animales cubos, EP> Datos Normativos WSCT Ruff Stroop. | ET<Datos Normativos WSCT categorías RUFF test Victoria stroop |
| Frisina <i>et al.</i> , 2009 | Et:34 EP: 26 | 87,35 (7,29) 79,04 (7,82) | 41,2% 69,2% | n.d n.d | | MMSE UPDRS | | MMSE |

| | | | | | | | | |
|--------------------------------|-----------------------------|---|---------------|--|---|---|----------------|----------------|
| | EA: 31 | 90,71 (7,54) | 9,7% | n.d | | MDS-ADL | | |
| Higginson <i>et al.</i> , 2008 | TE: 24 EP: 24 CO:21 | 70,0 (13,6) 65,0(10,5) 68,5 (9,6) | 11 7 11 | 13,6 (2,4) 16,6 (1,9) 13,8 (2,5) | UPDRS:25,0 (7,9) | Digitos Clave de números Matrices FAS Memória lógica Memoria de caras Semejanzas animales TVB Figuras incompletas Diseño de cubos. | No diferencias | No diferencias |
| Barut <i>et al.</i> , 2013 | TE: 9 EP: 10 TE-EP: 9 | 70,0 (8,0) 64,2 (7,9) 70,8 (6,5) | 4 4 5 | 12,1 (3,3) 10,5 (4,0) 9,6 (4,6) | CTRS: 12,8(9,3) UPDRS: 20,4 (3,0) UPDRS:21,8 (9,8) | Dígitos WAIS-R Fluencia fonética Fluencia semántica Memoria visual WMS Escala de memoria de procesamiento verbal Dibujo de reloj Reconocimiento de caras Orientación de líneas Test de vocabulario de Boston Test de stroop | No diferencias | No diferencias |
| Sengull <i>et al.</i> , 2014 | TE: 37 EP:23 | 62,2 (8,10) 66,21 (9,48) | 16 15 | Cat.. | CTRS 19,05 (12,29) HyY 1,78 (0,79) UPDRS.17,47 (7,94) | Versión turca del MOCA NMSQest (cuestionario de síntomas no motores) | No diferencias | No diferencias |
| Benge <i>et al.</i> , 2014 | TE: 11 EP:17 (EP+ET:2) | 63,9 (12,92) 63,18 (8,23) | n.d n.d | 14,18(3,03) 15,12 (3,76) | | NABCAT WART Test del reloj COWA WSCT CVLT | CVLT NABCAT | |

TE: Temblor esencial, **EP:** Enfermedad de Parkinson, **TE-EP:** Solapamiento de las dos enfermedades, **N:** Tamaño de muestra., **DL:** desviación típica, **r:** rango., **MMSE** Mini-examen Cognoscitivo. **TMT:** Trail Making Test. **ToL:** Test Torre de Londres, **WCST:** Test de Clasificación de cartas de Wisconsin, **FAB:** Frontal Behaviour Assessment. **CVLT:** Test de memoria verbal de California, **AVLT:** Test de aprendizaje verbal de Rey, **TVB:** Test de vocabulario de Boston. **OLB:** Orientación de líneas e Benton, **TAP:** Test de acentuación de palabras, **BCN:** Batería Neuropsicológica de Barcelona, **CPT:** Corners continuous performance tes. **CTRS:** Clinical Tremor Rating Scale; **HyY:** Escala Hoehn y Yahr; **UPDRS:** Unified Parkinsons Disease Rating Scale; **TRS:** Tremor rater scale.

2.3.4 Perfil psicológico

Son pocos los autores que comparan variables psicológicas entre sujetos con TE y EP. Un estudio compara la personalidad de los participantes con TE y EP mostrando que tienen personalidades premórbidas parecidas. Los dos grupos puntuaban de forma similar en variables como depresión, introversión, rigidez, soledad (Poewe *et al.*, 1990) evaluados a través de la escala de depresión geriátrica (GDS) (Brink, Yesavage, Lum, Heersema, Adey & Rose, 1982) y el inventario de personalidad 16 PF de Cattell (Cattell & Mead, 2008).

También se ha comparado la depresión (véase, tabla 14) en estos dos grupos y la distonía, mostrando que la intensidad y frecuencia era parecida en los tres trastornos (Miller, 2007). Otros estudios tampoco han encontrado diferencias en la puntuación en escalas de depresión entre el TE y la EP (Lombardi *et al.*, 2001; Higginson *et al.*, 2008), aunque Lacritz *et al.* (2002) detectan más depresión en la EP, usando la escala de depresión de Beck (Beck & Steer, 1987), la misma que se utilizó en el estudio de Miller *et al.* (2007). Esta diferencia en las puntuaciones en escalas de depresión, puede deberse a la edad de los pacientes, puesto que los sujetos con EP del primer estudio eran más jóvenes que los del estudio de Miller (2007).

Tabla 14. Resumen de los principales estudios que comparan sujetos TE, EP y controles en test de depresión.

| Estudio | Sujetos | | | | | Test | Principales hallazgos |
|--------------------------------|-------------------------------------|--|----------------------------|--|--|---------------------|--|
| | Grupos | Edad media (Dt) | Sexo Varón | Educación | Gravedad | | |
| Lombardi <i>et al.</i> , 2001 | ET:18 EP: 18 Grupo normativo | 66,1 (12,3) 66,8 (6,6) | 10 15 | 14,2 (3,3) 13,07 (3,2) | Ctrs 19,1 (8,2) HyY: 3 (0,7) | GDS | Entre sujetos TE y EP no hay diferencias. |
| Lacritz <i>et al.</i> , 2002 | ET: 13 EP: 17 Grupo normativo | 70,8 (11,8) 66,2 (4,6) | 8 7 | 11,6 (3,8) 13,2 (2,0) | n.d | EDB | Los EP mostraban más depresión que los ET. |
| Miller <i>et al.</i> , 2007 | ET: 56 EP:354 Distonia:83 | 67,5 (11,0) 70,3 (9,6) 62,8 (12,0) | 54,7 % 59,1 % 35,9 % | 14,2 (2,5) 14,4 (6,7) 14,6 (2,8) | Ctrs: 25,9 (12,9) Updrs: 39,9 (14,4) 14,7 (16,7) | EDB | No diferencias |
| Higginson <i>et al.</i> , 2008 | TE: 24 EP: 24 CO:21 | 70,0 (13,6) 65,0(10,5) 68,5 (9,6) | 11 7 11 | 13,6 (2,4) 16,6 (1,9) 13,8 (2,5) | updrs25,0 (7,9) | Criterios DSM-IV-TR | No diferencias. |

TE: Temblor esencial, CO:Control N:Tamaño de muestra, Dt.: desviación típica, n.d: no datos. GDS: Escala de depresión geriátrica, EDB: Escala de depresión de Beck, STAI : Escala de Ansiedad de Estado-Rasdo, EAH: Escala de ansiedad de Hamilton, SAST: Short anxiety screening test, POMS: Profile of mood states, PDQ-39: The Parkinson Disease Questionnaire-39; MADRS; Montgomery-Asberg Depression Rating Scal. . Ctrs: Clinical Tremor Rating Scale; HyY: Escala Hoehn y Yahr; Updrs: Unified Parkinsons Disease Rating Scal

CAPÍTULO III

OBJETIVOS E HIPÓTESIS

3.1. OBJETIVOS.

A la vista de la revisión de la literatura nos planteamos los siguientes objetivos:

- a) Describir el perfil cognitivo de los pacientes con temblor esencial, compárandolo con el rendimiento de un grupo control, equiparados por edad, sexo y nivel educativo.

- b) Comparar el rendimiento cognitivo de los sujetos con temblor esencial con un grupo con enfermedad de Parkinson.

- c) Estudiar las variables de personalidad y los síntomas depresivos en los sujetos con temblor esencial en comparación con un grupo control y un grupo de pacientes con enfermedad de Parkinson.

3.2. HIPÓTESIS.

Hipótesis 1:

Si el temblor esencial tiene rasgos cognitivos específicos como enfermedad, entonces existirán diferencias significativas en el perfil neuropsicológico del grupo de personas con temblor esencial con respecto al grupo control de su misma edad y características sociodemográficas.

Hipótesis 2:

Si el temblor esencial y la enfermedad de Parkinson comparten características del funcionamiento cognitivo, entonces ambos grupos mostrarán un rendimiento cognitivo semejante en las pruebas de evaluación neuropsicológica.

Hipótesis 3:

Si el temblor esencial y la enfermedad de Parkinson comparten rasgos de alteraciones emocionales y de la personalidad, entonces ambos grupos mostrarán un perfil de personalidad y síntomas depresivos similares, pero diferentes al grupo control.

CAPÍTULO IV

MÉTODO

4.1 PARTICIPANTES

4.1.1 Descripción.

La muestra consta de un total de 96 participantes, repartidos en tres grupos: 32 pacientes con temblor Esencial, 32 con enfermedad de Parkinson y 32 sujetos controles. Todos los pacientes con temblor esencial y con enfermedad de Parkinson fueron seleccionados en el Servicio de Neurología del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid. Se trataba de voluntarios que participaban en el “Proyecto Neurotremor: *An Ambulatory BCI-driven tremor suppression system base on fuctional electrical stimulation (Tremor)*”. Dentro de un estudio coordinado por el CSIC (Consejo Superior de Investigaciones Científicas) con diferentes entidades colaboradoras, cuyo principal objetivo es validar a nivel clínico, técnico y funcional, un nuevo sistema para entender, dar soporte al diagnóstico y realizar manejos a nivel remoto de los sujetos con temblor (www.neurotremor.eu).

Estos voluntarios fueron captados, a través de carteles y una campaña publicitaria donde se solicitaba participar a toda persona con temblor. De todos los voluntarios, sólo se seleccionaron para el estudio cognitivo a aquellos que otorgaron su consentimiento y que no tuvieran problemas sensoriales o motores que les impidieran realizar las tareas que se les presentaban.

El diagnóstico de las dos patologías fue realizado por neurólogos expertos, pertenecientes al Hospital Universitario 12 de Octubre y participantes en el estudio Neurotremor.

Los sujetos control fueron seleccionados según la edad, sexo y nivel educativo de los pacientes. Eran familiares de los pacientes anteriores o usuarios de centros de mayores de la comunidad de Madrid.

Se reclutaron los participantes en un periodo aproximado de dos años, desde octubre de 2012 hasta septiembre de 2014.

4.1.2 Criterios de inclusión.

Los criterios de inclusión para la participación en el estudio de los 64 pacientes fueron:

- Diagnóstico clínico de TE de acuerdo con los criterios de Deuschl et al (1998).
- Diagnóstico clínico de EP de acuerdo con los criterios del Banco de Cerebros de Londres (Hughes *et al.*, 1992).
- Edad mayor de 40 años.

4.1.3 Criterios de exclusión.

Los criterios de exclusión para la participación en el estudio de lo participantes fueron:

- Antecedentes de traumatismo craneoencefálico grave.
- Accidentes cerebrovasculares u otras enfermedades del sistema nervioso central actuales. Ninguno de los participantes cumplía criterios de demencia según el manual diagnóstico y estadístico de los desórdenes mentales, cuarta edición, texto revisado (DSM-IV-TR) (American Psychiatric Association & American Psychiatric Association Task Force on DSM-IV, 2000).
- Abuso de alcohol u otras drogas (excluida nicotina).
- Presencia de trastornos visuales no corregidos, o motores que pudieran interferir en la adecuada realización de las pruebas (excepto el temblor o la bradiquinesia que no limitaba la realización de la prueba, pero que podía interferir).

- Trastornos psiquiátricos previos o actuales graves. Depresión mayor según los criterios del DSM-IV-TR.

4.1.4. Información médica.

Se recogió información sobre datos médicos, a través de la entrevista con los propios pacientes o sus familiares, consultando las historias clínicas hospitalarias o de atención primaria (Programa HORUS) en casos de duda o discrepancias. Como variables, se obtuvo información sobre las comorbilidades, como:

- Factores de riesgo cardiovascular: hipertensión, diabetes, dislipemia, tabaco, ictus previos.
- Enfermedades cardíacas.
- Cáncer.
- EPOC.
- Hipotiroidismo.
- Depresión.

Se analizó la información sobre los fármacos que estaban tomando los participantes en el momento de la evaluación, especialmente aquellos que podían influir en el rendimiento cognitivo del paciente (ansiolíticos, estimulantes, antipsicóticos, antidepresivos, antihistamínicos o antihipertensivos), al igual que los relacionados con el consumo habitual por su enfermedad.

Se recogió también la dominancia manual de los participantes según los resultados obtenidos en el test de preferencia manual *Edinburgh Handedness Inventory* (Oldfield, 1971).

4.2 ASPECTOS ÉTICOS

El proyecto NEUROTREMOR fue aprobado por el Comité Ético y de Investigación Clínica del Hospital Universitario “12 de Octubre” de Madrid. La firma de un consentimiento informado (anexo 1) del participante fue condición imprescindible para la participación en el estudio, de acuerdo con la declaración de Helsinki.

La información obtenida por el estudio ha sido guardada en archivos codificados y de forma estrictamente confidencial en ordenadores y despachos accesibles sólo al equipo del estudio, de acuerdo con la Ley de Protección de Datos (Ley PDP5/1999 y RD 1720/2007).

4.3 MATERIALES Y PROCEDIMIENTOS.

Se trata de un estudio trasversal con un grupo de estudio y dos grupos comparativos uno control y otra enfermedad semejante.

La evaluación médica y neuropsicológica se realizaba en días diferentes. En primer lugar, los pacientes eran evaluados y diagnosticados por el médico, y días después se realizaba la exploración neuropsicológica.

4.3.1 Escalas de evaluación de la gravedad motora.

Las escalas que se utilizaron para estudiar la gravedad motora de la enfermedad fueron:

4.3.1.1 Escala de Fahn-Tolosa- Marin.

Para evaluar la gravedad del temblor de los pacientes con TE se utilizó la escala de Fahn-Tolosa-Marin (Fahn, Tolosa, & Marin, 1988). Se trata de una escala útil para todo tipo de temblor, y es la más utilizada en la en ámbito científico y clínico. Dispone de validación, amplia literatura y de una versión en español (Ribera, Martí & Tolosa, 1989). Está subdividida en tres apartados (véase anexo 2):

A: graduación del temblor en nueve partes del cuerpo.

B: valoración del temblor en acción de los miembros superiores en escritura, delinear con dos manos y vestido.

C: incapacidad funcional.

Cada uno de ellos genera una puntuación subtotal que puede sumarse para completar la puntuación total o puede ser utilizada de manera independiente para análisis diversos. En cada visita, además de la valoración cuantitativa de tareas específicas, se realiza una valoración global (por el paciente y por el investigador) de la intensidad del temblor.

4.3.1.2. Escala de evaluación unificada de la enfermedad de Parkinson.

En la evaluación de la EP hemos elegido la parte de evaluación motora de la escala UPDRS (*Unified Parkinson's Disease Rating Scale*) (Richards, Marder, Cote & Mayeux, 1994). Esta escala en su versión completa consta de cuatro subescalas o secciones, que son (véase anexo 2):

- 1) Estado mental, conducta y humor.
- 2) Actividades básicas de la vida diaria.
- 3) Sección motora.
- 4) Complicaciones de la terapia con levodopa.

Existen análisis y estudios de las características de cada una de las cuatro secciones. Es frecuente que en una investigación concreta se utilice sólo una parte de la escala, pues la forma completa requiere de 20 a 30 minutos para su aplicación en un paciente con un grado de afectación media (Richards, Marder, Cote & Mayeux, 1994).

4.3.1.3 Escala Hoehn y Yahr.

Se trata de una escala que establece cinco estadios o grados en la enfermedad de Parkinson (Hoehn & Yahr, 1967). Es de fácil aplicación y ha sido validada en español (véase anexo 2).

4.3.2 Protocolo neuropsicológico.

El protocolo neuropsicológico se pasó en una sola sesión que duraba entre hora y media y dos horas. Sólo en un caso se realizó en dos sesiones por la lentitud del paciente para completar las pruebas. Se aplicaron las siguientes pruebas (véase el protocolo en el anexo 3):

4.3.2.1 Mini-Examen cognoscitivo de Lobo (MEC)

Se trata de un test de cribado (Lobo, Ezquerra, Sala & Seva, 1976), con el que se pretende una evaluación breve de las capacidades cognitivas. Es una adaptación del MMSE de Folstein (Folstein *et al.*, 1975), que nació para evaluar la alteración cognitiva en pacientes psiquiátricos.

La puntuación máxima que se puede obtener es de 35 puntos y consta de los siguientes dominios: orientación temporal, orientación espacial, registro mnésico, cálculo, memoria de trabajo, recuerdo, lenguaje, abstracción y praxis constructivas.

4.3.2.2 Dígitos directos e indirectos WAIS-III.

Esta tarea es una prueba de la escala de inteligencia para adultos de Weschler (WAIS) (Wechsler, 1997; Wechsler, 2001). Está formada por dos tareas: dígitos directos (consiste en repetir una serie de dígitos, que se presentan oralmente, en el mismo orden que se presentan) y dígitos inversos (repetir una serie de dígitos en orden inverso al presentado). Cada serie (que va incrementando en un dígito cada vez) de números se repite dos veces. La prueba se deja de pasar cuando el sujeto falla en repetir las dos series de la misma longitud.

En este estudio utilizamos como puntuación la longitud máxima de dígitos repetidos por el paciente, ya sea de forma directa o indirecta, siendo la puntuación máxima de nueve y de ocho respectivamente.

La prueba de dígitos se usa para evaluar atención (Lezak *et al.*, 2004), la parte directa, y la indirecta evalúa control atencional y memoria de trabajo. Se encuentra baremada y traducida al castellano (Wechsler & Kaufman, 2001; Peña-Casanova, 2009e; Wechsler, 2001).

Existen datos normativos españoles en el estudio NEURONORMA (Peña-Casanova *et al.*, 2009e)

4.3.2.3 Trail Making Test (TMT)

Es un test que consta de dos partes, A y B (*War Department Adjutant General's Office*, 1944; Partington & Leiter, 1949), cada una de ellas tiene una lámina con ejercicio de prueba y otra con la tarea en sí. La tarea de la parte A consta de números distribuidos aleatoriamente por la hoja, que hay que unir mediante líneas y de forma consecutiva natural. La parte B sigue la misma lógica que la parte anterior, pero uniendo números y letras de forma alternante. Los números en orden ascendente como antes y las letras en orden alfabético (1-A-2-B...).

Los datos que recogemos son el tiempo de realizar la prueba y el número de errores.

Esta prueba evalúa escaneo visual y coordinación visuomotora, sirviendo de línea base para la parte B, que evalúa secuenciación, flexibilidad mental, rastreo visual y habilidades grafomotoras (Peña-Casanova, Gramunt Fombuena & Gich Fullá, 2004). En esta prueba utilizamos el coeficiente resultante de restar la parte A de la parte B, con ello eliminamos el posible efecto del problema motor de los participantes, pudiendo utilizarse como medida de atención alternante.

Existen datos normativos españoles en el estudio NEURONORMA (Peña-Casanova *et al.*, 2009e)

4.3.2.4 Clave de números WAIS-III (CN)

Esta tarea es una subprueba que aparece en la escala de inteligencia para adultos de Weschler (Weschler, 1997; Weschler, 2001).

La tarea consiste en copiar una serie de símbolos que aparecen emparejados cada uno a un número. El sujeto deberá dibujar debajo de cada número el símbolo que le corresponda. La puntuación obtenida vendrá determinada por el número de símbolos correctos dibujados en un tiempo límite de 120 segundos.

En la corrección damos un punto por dibujo bien pareado.

Esta prueba se utiliza para medir atención sostenida, coordinación visomotora y velocidad de procesamiento.

Existen datos normativos españoles en el estudio NEURONORMA (Peña-Casanova *et al.*, 2009e; Wechsler, 2001).

3.2.5. Test de Stroop (STROOP)

La versión normalizada de este test consta de tres láminas (Stroop, 1935; Golden, 1975), conteniendo 100 elementos cada una, distribuidos en cinco columnas de 20 elementos. La primera página está formada por las palabras “ROJO”, “VERDE” y “AZUL” ordenadas al azar e impresas en tinta negra. La segunda página consiste en 100 elementos iguales (“XXXX”) impresos en tinta azul, verde o roja, colocados también de forma aleatoria. Y la tercera lámina consiste en las palabras de la primera página impresas en los colores de la segunda, mezclados ítems por ítem. El primer ítem es el color del ítem uno de la primera página impreso en el color del ítem uno de la segunda página, asegurándose de que no coincida el color de la tinta con el significado de la palabra en esta última lámina se ha de decir el color de la tinta con el que las palabras están impresas inhibiendo la lectura de las mismas. Se púntua cada palabra leída o denominada correctamente.

Esta prueba evalúa la habilidad de resistencia a la interferencia (Peña-Casanova *et al.*, 2004; Golden 1994). En este estudio utilizaremos el índice de interferencia que es útil para detectar sujetos con alto o bajo potencial en flexibilidad cognitiva y adaptación

al estrés cognitivo. También hemos recogido el número de errores realizados por cada sujeto, esta variable es muy sensible a la capacidad de control que el sujeto tiene sobre la prueba.

La versión de la tarea *Stroop* en este trabajo es la de J. Golden, que es la publicada por TEA en Español (Golden, 1994) se caracteriza por que se realiza cada lámina en 45 segundos.

4.3.2.6 Test de orientación de líneas de Benton (OLB).

Este test evalúa la capacidad de estimar relaciones angulares entre segmentos de líneas, por emparejamiento visual con líneas anguladas que forman un semicírculo, y van enumeradas del 1 al 11 (Benton *et al.*, 1983). Como se puede ver en la imagen 1:

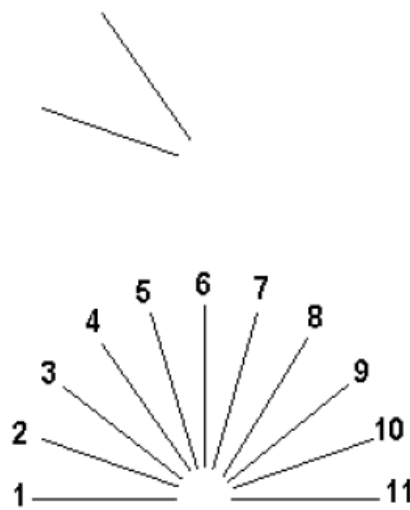


Imagen 1. Test de orientación de líneas de Benton (Benton et al., 1983).

El test original consta de 30 ítems, pero en nuestro protocolo aplicamos únicamente las láminas impares. En la corrección, damos un punto por cada lámina correcta del sujeto, siendo el máximo 15.

Este test se utiliza para evaluar capacidades visuoespaciales y está validado en castellano a través del proyecto NEURONORMA (Peña-Casanova *et al.*, 2009).

4.3.2.7 Test de Hooper

Es una tarea visoperceptiva (Hooper, 1983), compuesta por 30 láminas con dibujos de objetos o animales diferentes en cada una, que se presentan troceados y los sujetos deben reconocer de qué objeto se trata. Un ejemplo lo pueden ver en la imagen 2:

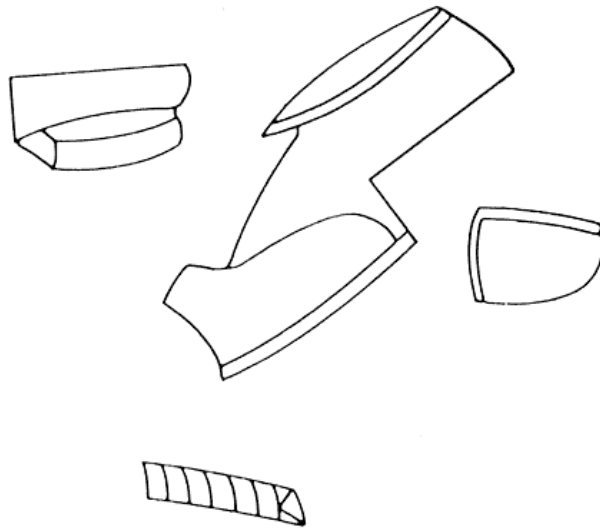


Imagen 2. Lámina del test de Hooper (Hooper., 1983)

Se da dos puntos por cada lámina bien reconocida, y uno si reconocen algo parecido (criterios que marca el autor). La puntuación máxima es 60.

Esta prueba se usa para estudiar la capacidad visuoespacial y de reconocimiento de objetos del sujeto.

No existe validación en castellano de esta prueba.

4.3.2.8 Lista de palabras WMS-III.

Se trata de una subprueba de la escala de memoria de Wechsler-III (Wechsler, 1997b). Consiste en una lista de 12 palabras, no relacionadas entre sí, que el evaluador lee al participante una por segundo, y que el participante ha de repetir en el orden que quiera una vez haya acabado el evaluador. Este proceso se realiza durante cuatro veces (*Fase de Aprendizaje*), evaluando la capacidad de aprendizaje del sujeto. Después de esta fase se aplica una lista de interferencia que también consta de 12 palabras y que nos sirve de distractor para que el sujeto no repase la lista anterior. Inmediatamente después se le pregunta al sujeto por la primera lista de palabras y conocer así la capacidad de recuerdo inmediato del paciente (*Memoria Inmediata*). A los 20 minutos se vuelve a preguntar por esta primera lista de forma libre (*Memoria diferida*), o con ayuda, leemos 24 palabras al sujeto y este ha de reconocer las que estaban en la primera lista y las que no (*Reconocimiento*). Esta prueba se utiliza para evaluar el aprendizaje y la memoria verbal, recuerdo inmediato y diferido, y reconocimiento.

En la corrección de la prueba se da un punto por cada palabra recordada, en el aprendizaje se suma el resultado de las cuatro listas, siendo la puntuación máxima de 48. En el recuerdo inmediato y en el diferido el máximo es 12. Y en el reconocimiento el máximo es 24.

La versión española de la WMS-III se realizó por TEA en 2004 (Wechsler, 2004).

4.3.2.9 Test de Memoria Visual Breve, Revisado (TMVB-R)

El test de memoria verbal *Brief Visual Memory Test* (Benedict, 1997) se compone de 6 versiones diferentes, en nuestro estudio hemos pasado la versión número uno.

Esta prueba consiste en enseñar al sujeto una lámina de tamaño folio con seis dibujos, que este observa durante diez segundos, se le pide que intente memorizar tanto la forma del dibujo como la posición que presenta en la hoja, porque luego ha de

pintarlo sin mirarlo. La lámina se presenta tres veces, analizando el proceso de aprendizaje del sujeto de los seis elementos (*Aprendizaje*). A los 20 minutos se vuelve a solicitar al sujeto que dibuje las seis figuras de la lámina (*Memoria Diferida*) y después que reconozca entre 12 dibujos los seis que vio en la lámina (*Reconocimiento*).

Cada dibujo se púta con un dos si está correctamente realizado y en el lugar adecuado o con un punto si cumple una de las características anteriores, dando un máximo de 12 puntos por lámina. En el reconocimiento se puntúa por dibujo correcto tanto si lo vio previamente como si no lo vio, siendo el máximo 12 puntos también.

Este test evalúa la capacidad de memoria visual de los sujetos, y la capacidad visuoespacial simple.

Este test está en fases de validación en España.

4.3.2.10 Test de fluencia fonética, FAS.

La fluencia verbal es medida habitualmente a través de pruebas donde se solicita al sujeto que genere el mayor número posible de ejemplares pertenecientes a una categoría restringida dentro de un tiempo limitado (generalmente 60 segundos). En la fluencia verbal se pide al sujeto que diga todas las palabras que comiencen con una letra particular (F, A, S) (Benton & Hamsher, 1976). No está permitido el uso de nombres propios, ni derivadas. La puntuación total está basada en el número de palabras dichas, y el número de errores.

En la corrección, damos un punto por cada palabra correcta y los errores se puntúan de forma separada. En nuestro estudio usamos la suma total de las tres letras (FAS).

Esta prueba requiere el uso de estrategias de búsqueda y recuperación de la información que implica a las funciones ejecutivas. Además, exige la inhibición de la respuesta incorrecta.

Esta versión está validada en español, y se ha realizado algún estudio en personas mayores de 65 (Rami, Serradell, Bosch, Villar & Molinuevo, 2007).

4.3.2.11 Test de fluencia semántica, Animales.

En este caso, se le pide a los sujetos que generen todos los ejemplares que puedan de la categoría animales durante un minuto (Spreen & Strauss, 1998; Benton, 1968). La puntuación total es el número de palabras dichas y el número de errores.

Esta tarea se fundamenta principalmente en llevar a cabo asociaciones semánticas y en el significado de las palabras. Dependería fundamentalmente de la memoria y del conocimiento semántico, aunque también se ha propuesto la implicación de procesos ejecutivos.

Es un test con baremos en español del proyecto NEURONORMA (Peña-Casanova *et al.*, 2009c).

4.3.2.12 Test de vocabulario de Boston (TVB)

Es una prueba asociada al test de Boston para el diagnóstico de la afasia (Kaplan *et al.*, 1983).

Consta de 60 láminas en las que aparece un objeto que el sujeto ha de reconocer y nombrar. Si el sujeto no reconoce el objeto porque no ha hecho un buen análisis perceptivo o no sabe de qué categoría se trata, el examinador le ofrece una ayuda semántica (una frase que indica la categoría semántica del mismo). Si el examinado sabe de qué objeto se trata pero no sabe el nombre, se le ofrece una ayuda fonética, que consiste en las primeras letras o sílaba de la palabra. Las láminas van aumentando en dificultad según la frecuencia de uso de las palabras.

Este test evalúa la capacidad de denominación.

En la corrección, damos un punto por cada palabra denominada correctamente sin ayuda o después de una ayuda semántica. La puntuación máxima es de 60.

El test está traducido y validado en castellano por Panamericana (Goodglas & Kaplan, 2005) y por el estudio NEURONORMA (Peña-Casanova *et al.*, 2009b).

4.3.2.13 Semejanzas WAIS-III

Esta prueba trata de evaluar la capacidad del sujeto para determinar la categoría semántica a la que pertenecen dos elementos o su relación semántica (Wechsler, 1997; Wechsler, 2001). En cada elemento se le presentan dos palabras que representan objetos o conceptos comunes; la tarea del sujeto es determinar en qué se parecen esos objetos o conceptos, o qué tienen en común. Los elementos se presentan de forma oral.

Los elementos del uno al cinco se valoran de cero o uno, y el resto de elementos de cero a dos, dependiendo de si las repuestas del sujeto son vagas, plantean una relación física o funcional, de carácter más concreto, o si la respuesta tiene un carácter abstracto y plantea la categoría semántica de ambos (Weschler, 2001).

Evalúa la capacidad de abstracción, el la memoria semántica y la capacidad de categorización.

4.3.2.14 Test torre de Londres (ToL)

La torre de Londres es una tarea de planificación y resolución de problemas que implica, para ser resuelta de manera eficaz, la puesta en marcha de procesos como organización de la tarea, iniciación del plan y sostenimiento en la memoria durante su realización, inhibición de posibles distractores y cambio de estrategia de modo flexible en los casos en que sea necesario. Es una modificación realizada por Shallice (1982) a partir de la prueba torre de Hanoi (Simon, 1975). Se les presenta a los sujetos un aparato con tres esferas de distintos colores y tres varillas de diferentes tamaños. A partir de una

configuración inicial -por ejemplo, una bolita roja en la varilla en que entran tres esferas, encima una azul y sobre esta una amarilla-, deben alcanzar una configuración final determinada -por ejemplo, la bolita roja debe permanecer debajo de todo en la varilla grande, pero encima de esta está primero la amarilla y luego la azul- siguiendo las reglas presentadas por el examinador: sólo pueden mover una bolita por vez y, por lo tanto, nunca pueden tener más de una bolita en la mano al mismo tiempo; tienen que hacerlo en la cantidad de movimientos indicados y en el menor tiempo posible (Culbertson & Zillmer, 2005). Se aplican 10 problemas en total con las mismas condiciones anteriores. Véase imagen 3.

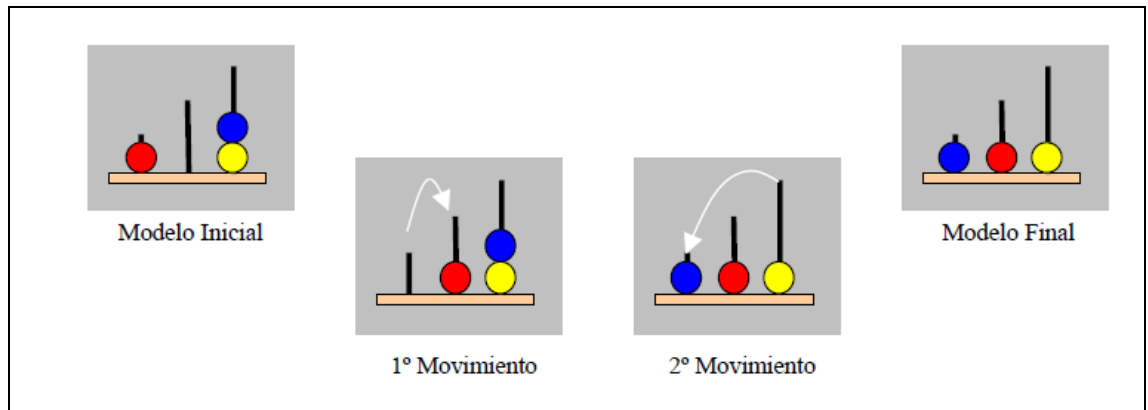


Imagen 3. Ejemplo de un ítem de la Tol, ensayo dos.

De esta prueba para la evaluación del rendimiento del participante recogemos el tiempo que tarda en iniciar el primer movimiento, es decir el tiempo en segundos que emplea para planificar, se recoge también el tiempo total empleado para la realización de la prueba y el número de movimientos, que nos indica la velocidad y capacidad de planificación respectivamente. Por último también se han recogido los números de errores que se cometen. Hay dos tipos de errores en la ToL, uno por coger dos bolas a la vez y otro por introducir más bolas de las permitidas por varilla.

Este test está validado en castellano por el proyecto NEURONORMA (Peña-Casanova *et al.*, 2009d).

4.3.2.15 Test de Clasificación de Tarjetas de Wisconsin (WCST.)

En esta prueba se le presentan al sujeto 4 tarjetas modelos (1 triángulo rojo, 2 estrellas verdes, 3 cruces amarillas y 4 círculos azules) y a continuación se le van dando unas tarjetas y se le pide que las vayan poniendo debajo de la que crean que le corresponde. Los pacientes deben clasificar las tarjetas deduciendo cuál es el criterio correcto según el feedback del examinador acerca de si su respuesta es correcta o incorrecta. Además, una vez que el sujeto ha completado una secuencia de 10 estímulos correctos según un principio de clasificación (color, número, forma), el examinador cambia este criterio y el evaluado debe deducir el nuevo criterio correcto. La tarea termina cuando el sujeto completa las 6 categorías o si se han presentado 128 estímulos. (Berg, 1948; Heaton, Chelune, Talley, Kay & Curtiss, 1993).

De esta prueba recogemos varias variables: el número de categorías completas (de 0 a 6), el número de categorías que el sujeto empieza pero que no es capaz de terminar, el número de errores que comete, el número de perseveraciones (los intentos reiterados del paciente en una determinada categoría, cuando el *feedback* del examinador es negativo).

Este test evalúa capacidad de categorización y de flexibilidad cognitiva. Ha sido validado y publicado en castellano por TEA ediciones (Heaton, Chelune, Talley, Kay & Curtiss, 2009).

4.3.2.16 Batería de evaluación frontal (FAB)

Se trata de una sencilla batería de screening de funciones ejecutivas (Dubois & Litvan, 2000). Cuenta con 6 apartados: Semejanzas, Fluencia, Alternancias motoras, Conflicto de instrucciones, Tarea Go-No Go y reflejos de prensión.

4.3.3 Escalas de evaluación del estado emocional y personalidad.

4.3.3.1. Escala de depresión de Hamilton (EDH)

La escala de depresión de Hamilton (*Hamilton Depresión Rating Scale*) fue diseñada con el objetivo de evaluar cuantitativamente la gravedad de los síntomas y los cambios que se pueden producirse en los mismos (Hamilton, 1960). Se valora de acuerdo con la información obtenida en la entrevista clínica y se puede complementar con información procedente de otras fuentes secundarias.

La validación de la versión castellana de esta escala se realizó por Ramos-Brieva (1986).

4.3.3.2. Inventario de evaluación de personalidad (PA.)

Este inventario (Morey, 2007) permite una evaluación completa de la psicopatología en adultos mediante 22 escalas y contiene 344 items. Dentro de las escalas: cuatro son de validez, 11 son clínicas, cinco están relacionadas con el tratamiento y dos con las relaciones interpersonales.

En nuestro estudio, usamos la versión abreviada de 165 items, y analizamos únicamente nueve escalas clínicas, asumiendo que en nuestra población no hay consumo de alcohol y drogas. Las escalas que hemos aplicado son:

- Quejas somáticas: Evalúa las preocupaciones relacionadas con la salud física y las quejas somáticas.

- Ansiedad: Evalúa las manifestaciones y los signos observables de ansiedad con especial énfasis de sus distintas modalidades (cognitiva, emocional y fisiológica).
- Trastornos relacionados con la ansiedad: Evalúa los síntomas y conductas relacionadas con trastornos específicos de la ansiedad, especialmente fobias, estrés postraumático y síntomas obsesivos compulsivos.
- Depresión: Evalúa las manifestaciones y síntomas de los trastornos depresivos.
- Manía: Evalúa los síntomas afectivos, cognitivos y conductuales de la manía y la hipomanía.
- Paranoia: Evalúa los síntomas de los trastornos paranoides y las características más estables de la personalidad paranoide.
- Esquizofrenia: Evalúa los síntomas clave del amplio espectro de los trastornos esquizofrénicos.
- Rasgos límites: Evalúa los atributos indicativos de la personalidad límite, entre los que se incluyen las relaciones interpersonales inestables y fluctuantes, la impulsividad, la inestabilidad, la labilidad emocional y la ira incontrolada.
- Rasgos antisociales: Evalúa el historial de actos ilegales y problemas con la autoridad así como el egocentrismo, la falta de empatía y lealtad, la inestabilidad y la búsqueda de sensaciones.

El PAI no es únicamente útil para la clínica, sino que también dispone de baremos para el estudio de los rasgos de personalidad en la población general.

Existe traducción y validación al castellano por TEA Ediciones (Monley, 2011)

4.4 ANÁLISIS DE DATOS

Los análisis estadísticos se realizaron con el paquete estadístico SPSS versión 21 (SPSS, 2012).

En todos los test de dos colas, la significación aceptada era del 5% ($p < 0,05$).

Utilizamos el test de Kolmogorov-Smirnov de una cola para comprobar si las variables analizadas tenían una distribución normal, para esta distribución, la hipótesis nula del test ($p < 0,05$) es que la distribución no es normal, por tanto si se rechaza esta hipótesis nos indica que la prueba sigue una distribución normal.

Para la comparación entre grupos se utilizó el análisis de varianza (ANOVA) para los datos cuantitativos y la Chi-cuadrado para los datos cualitativos. Después de la aplicación del ANOVA se realiza la prueba post-hoc de Bonferroni, para las diferencias existentes entre grupos. En los test que no siguen una distribución normal se aplicó la prueba de Kruskal-Wallis. Al comparar solo dos grupos se utilizaba en las variables cuantitativas la T de Student.

Las correlaciones se realizaron con el método de Pearson o de Spearman según se comparasen variables cuantitativas o cualitativas.

En el modelo de regresión lineal se incluyeron como variables dependientes las pruebas neuropsicológicas, y como variables independientes el pertenecer a un grupo o a otro (0/1), así como diferentes variables sociomédicas: edad en años, sexo, años de educación, sintomatología depresiva previa (sí/no), número de fármacos consumidos y consumo de fármacos que puedan afectar a la cognición (sí/no).

CAPÍTULO V.

RESULTADOS

5.5 DATOS DEMOGRÁFICOS Y MÉDICOS.

La muestra total se componía de 96 sujetos: 32 sujetos padecían temblor esencial (TE), 32 sujetos enfermedad de Parkinson (EP) y 32 sujetos controles (CO).

En cuanto al origen geográfico, la mayoría de los participantes eran españoles, excepto tres de los sujetos controles y dos del grupo de TE que son latinoamericanos (uno colombiano, dos argentinos, una peruana y un venezolano, respectivamente). El 97% de la muestra vivía en Madrid.

Se compararon los tres grupos por edad, sexo y años de estudio (tabla 15), y no se encontraron diferencias estadísticamente significativas en ninguna de estas variables en la prueba de Chi-cuadrado para variables cualitativas (sexo), y Anova para las variables cuantitativas (edad y años de estudio). Por lo tanto, los grupos eran homogéneos en relación a estas variables.

El 97% de los sujetos eran diestros, dos zurdos en el grupo TE y un ambidiestro de preferencia derecha en el grupo control.

Tabla 15. Datos sociodemográficos y de evolución de la enfermedad.

| <i>Variables demográficas</i> | <i>TE</i> | <i>EP</i> | <i>CO</i> | <i>GENERAL</i> | <i>Sig.</i> |
|-------------------------------------|--------------------------|--------------------------|---------------------------|--------------------------|-------------|
| <i>N</i> | 32 | 32 | 32 | 96 | |
| <i>Sexo(varones)</i> | 19 | 19 | 18 | 56 | n.s |
| <i>Edad, años Media (Dt.)</i> | 67,72 (9,85) r: 40-80 | 67,66 (9,48) r: 44-80 | 67,91 (10,12) r: 41-83 | 67,76 (9,72) r: 40-83 | n.s |
| <i>Años de estudios Media (Dt.)</i> | 7,19 (3,49) r: 1-15 | 7,59 (4,43) r: 2-19 | 8,91 (3,71) r: 2-15 | 7,90 (3,93) r: 1-19 | n.s |

TE: Temblor esencial, EP: Enfermedad de Parkinson, CO: Controles, Sig: Significación, N:Tamaño de muestra, n.s: no significativo, Dt.: desviación típica, r:rango.

Estudiamos la comorbilidad de otras enfermedades que pudieran afectar o influir en los resultados, como enfermedades cerebrovasculares (hipertensión arterial, dislipemia, diabetes mellitus, consumo de tabaco), y no se observaron diferencias

significativas entre los grupos (ver anexo 1). Dos pacientes con EP tenían el antecedente de un ataque isquémico transitorio, resueltos en su momento sin secuelas.

También analizamos la comorbilidad de otras enfermedades que pudieran incidir en el rendimiento cognitivo de los participantes, como las detalladas en el anexo 1. Se trata de enfermedades respiratorias, cáncer, alteraciones tiroideas o problemas reumatológicos. No se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en estas enfermedades, salvo en las enfermedades respiratorias, donde hay mayor número de casos en el grupo de TE [$\chi^2(2) = 12,000$ $p = 0,002$].

Diez de los sujetos presentaron problemas sensoriales, tres a nivel auditivo (una cirugía de oído, dos casos con hipoacusia) y siete a nivel visual (cataratas, glaucoma, desprendimiento de retina y degeneración macular), pero no se encontraron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos en cuanto a estos déficit sensoriales (véase tabla 16). Estas dificultades no interfirieron en la realización de las pruebas, por ser de intensidad leve o por el uso de audífonos o gafas para suplir o corregir los problemas visuales o auditivos respectivamente.

Se analizó el consumo de fármacos de los participantes (véase tabla 16). Se hallaron diferencias estadísticamente significativas entre los distintos grupos ($F(2,92) = 8,938$ $p = 0,000$). Al comparar los controles con los pacientes con EP, estos últimos consumían 3,12 veces más fármacos de media ($t(62) = -4,412$ $p = 0,000$), y las personas con TE consumen 2,28 veces más fármacos de media que los CO ($t(62) = 2,967$ $p = 0,004$), pero no se encuentran diferencias entre los EP y los TE. El grupo de EP es el que más fármacos consumen, 0,84 veces más que los pacientes con TE. Los fármacos consumidos trataban las diferentes enfermedades que se describe detalladamente en el anexo 4.

Al comparar los años de evolución, desde la fecha del diagnóstico del TE y EP, se observaron diferencias estadísticamente significativas ($t(62) = 5,10$ $p = 0,000$), siendo los

pacientes con TE los que muestran más años de evolución de la enfermedad (véase tabla 16).

No existían diferencias significativas en antecedentes de depresión, aunque el grupo de TE y EP mostraban más personas con el antecedente de depresión (7 y 6 individuos respectivamente) que el grupo control (1 individuo).

La gravedad en los participantes con TE, medida por la escala Fahn-Tolosa-Marin (Fahn, Tolosa, & Marin, 1988), es de media 32,19 y en la EP, medida por la parte motora de la UPDRS (Richards, Marder, Cote & Mayeux, 1994), su media es de 14,94 (véase tabla 16). Mediante el otro método para evaluar gravedad en la EP, según los estadios de Hoehn & Yahr (1967), la media es de 1,70, ninguno de los pacientes con EP superaba los dos puntos y medio, estando dentro del grupo leve-moderado.

En relación con los antecedentes familiares, 20 sujetos de los TE (62 %) tenían algún familiar afecto con temblor. Un paciente con TE tenía un familiar con EP y otro tiene a dos familiares afectados de enfermedad de Alzheimer. Entre los pacientes con EP hay diez con antecedentes familiares de TE (31 %), y seis de EP (19 %). Existían diferencias estadísticamente significativas entre los grupos por el tipo de antecedentes familiares que tienen ($\chi^2(3) = 9,289$ $p = 0,026$).

Los sujetos con TE, 24 (75%) tomaban medicación específica para el temblor. De estos, ocho tomaban una sola medicación para tratar el temblor, y los demás combinaban varios tratamientos hasta un máximo de tres. Un total de 15 (47%) sujetos tomaban Propranolol (seis como tratamiento único, otros unido a Primidona, Zonisamida, Gabapentina y un caso con Levodopa); otros 14 pacientes (44%) tomaban Primidona (cinco como tratamiento único, los demás combinados con Propranolol, Zonisamida y Gabapentina); dos personas (6%) tomaban Clonacepam, cuatro (12%) Gabapentina combinado con otros tratamientos y cinco (16%) tomaban Zonisamida, también combinado.

Entre los sujetos con EP todos tomaban medicación para la enfermedad. De ellos, veintiuno (65%) consumían Levodopa, pero únicamente cuatro la tomaban de forma aislada. 21(65%) sujetos toman Rasagilina (tres con Pramipexol), cuatro (12%) toman Rotigotina combinado con otros tratamientos, otros cuatro toman Pramipexol también combinado, tres (9%) Propranolol, dos (6%) sujetos toman biperideno, uno (3%) toma Ropirinol otro Gabapentina, otro Primidona y otro Alprazolam.

Entre los fármacos consumidos que pueden afectar a la cognición, existen antidepresivos, benzodiacepinas, algún antiepiléptico y neuroléptico (véase anexo 5, listado de fármacos consumidos que puede afectar a la cognición). Hay 27 (28%) sujetos que consumen algún tipo de estos fármacos, 10 (10%) son TE, 11 (11%) EP y 6 (6%) CO, no existiendo diferencias significativas en el consumo de este tipo de fármacos entre los tres grupos de participantes.

Tabla 16. Datos médicos, variables cormobilidad y evolución.

| | <i>TE</i> | <i>EP</i> | <i>CO</i> | <i>GENERAL</i> | <i>Sig.</i> |
|--------------------------------------|-------------------------|-------------------------|-----------------------|------------------------|-------------|
| <i>N</i> | 32 | 32 | 32 | 96 | |
| <i>Problemas Sensoriales</i> | 2 (6,3%) | 2 (6,3%) | 5 (15,6%) | 9 (9,4%) | n.s |
| <i>Nº Fármacos Media (Dt.)</i> | 4,72 (3,46) r:0-14 | 5,56 (3,02) r: 2-14 | 2,44 (2,62) r: 0-9 | 4,24 (3,30) r: 0-14 | p=0,000 |
| <i>Gravedad UPDRS Media (Dt.)</i> | 32,19(14,11) r: 6-60 | 14,94 (6,78) r: 5-31 | | | |
| <i>Años de evolución Media (Dt.)</i> | 20,13 (14,82) r:4-66 | 6,41 (3,31) r: 1-14 | | | p=0,000 |
| <i>Antecedentes de depresión</i> | 7 (22%) | 6 (19%) | 1 (3%) | 14 (14%) | n.s |

TE: Temblor esencial, EP: Enfermedad de Parkinson, CO:Controles, Sig: Significación, N:Tamaño de muestra, n.s: no significativo,Dt: desviación típica, r: rango, Nº: Número.

Se recogieron diferentes datos sobre el tipo de temblor (véase tabla 17). Treinta y dos de los pacientes con ET muestran un temblor bilateral postural y/o de acción; dos además presentan temblor de reposo, cuatro de cabeza y tres rasgos parkinsonianos:

rigidez, o temblor en el dedo pulgar. Todos presentaban el temblor de forma bilateral en miembros superiores, aunque dos muestran más temblor en el brazo derecho y uno más en el izquierdo.

Todos los sujetos con EP mostraban temblor de reposo en las manos. De estos quince también tenían temblor postural, ocho de ellos muestran alteraciones en las piernas (temblor, inestabilidad, piernas inquietas) y uno en cabeza. Sobre la lateralidad de la afectación, catorce mostraban más alteración en el lado derecho, trece en el izquierdo, uno bilateral y los demás no estaban determinados. Se han estudiado otros síntomas motores de la EP en nuestra muestra como son: a) rigidez, que se observa en catorce personas; b) bradicinesia que se observa en veintidós; c) discinesias inducidas por la medicación en dos pacientes; d) ausencia de braceo en el lado de afección principal de la enfermedad en ocho pacientes.

Tabla 17. Rasgos neurológicos más relevantes de los sujetos con TE y EP.

| Rasgos Neurológicos | Tipos | TE | EP |
|-------------------------------------|--------------------|----|----|
| Temblor | Reposo | 2 | 32 |
| | Postural | 32 | 15 |
| Lado dominante del temblor | Bilateral | 32 | 1 |
| | Derecho | 2 | 14 |
| | Izquierdo | 1 | 13 |
| Síntomas Parkinsonianos principales | Bradicinesia | | 22 |
| | Rigidez | | 14 |
| | Ausencia de braceo | | 8 |

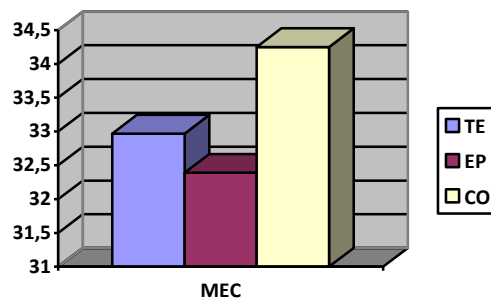
5.2 RENDIMIENTO COGNITIVO DE LOS TRES GRUPOS.

En este apartado se presentan los resultados de la comparación del rendimiento cognitivo de los tres grupos de participantes en las pruebas neuropsicológicas aplicadas. Para ello, primero realizamos el test de Kolmorov-Smirnov para una sola cola para comprobar que los datos de los diferentes test seguían una distribución normal. Encontramos que todos rechazaban H_0 , por lo tanto mostraban una distribución normal (Kolmorov-Smirnov test, $p < 0.05$) en la mayoría de los test, menos en: MMSE, FAB, todas la medidas del Trail Making Test, dígitos, reconocimiento de la lista de palabras, reconocimiento y recuerdo diferido de la memoria visual, movimientos de la torre de Londres y en el test de categorización de cartas de Wisconsin las perseveraciones y la categorías inacabadas.

En el estudio de las diferencias entre los tres grupos hemos aplicado el test de Anova, y los datos se pueden ver en la tabla resumen 18 al final del apartado. En los análisis que encontramos diferencias estadísticamente significativas aplicamos a posteriori un análisis de comparación de medias (dm.) post-hoc de Bonferroni. En los tests que no tenían una distribución normal aplicamos la prueba Kruskal-Wallis para muestras independientes siendo los resultados semejantes al Anova en su significación.

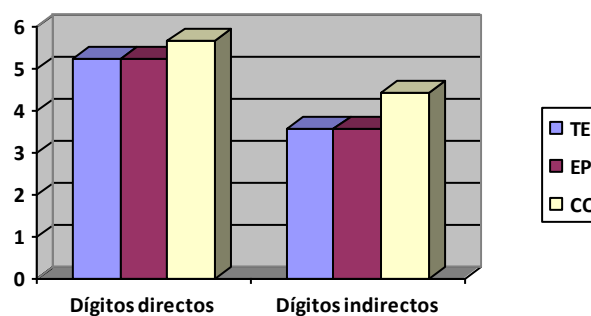
Existían diferencias estadísticamente significativas en el test de evaluación cognitiva global MEC ($F(2,92)=9,918$ $p=0,000$) entre los tres grupos (véase tabla 18), y al aplicar la comparación de medias post hoc (de Bonferroni) observamos diferencias entre los CO con los otros dos grupos, diferencias significativas con respecto a los sujetos con TE (Bonferroni, dm.=1,283 $p=0,011$) y con respecto a los sujetos con EP (Bonferroni, dm.=1,863 $p=0,000$). Esta diferencia, como se observa en la gráfica 1, es de más de un punto: diferencia de 1,28 en la media con los TE y de 1,86 en los EP. En esta prueba no se hayan diferencias significativas entre los grupos de TE y EP.

Grafico 1. Puntuaciones medias de los tres grupos en el MEC.



También se observaron diferencias estadísticamente significativas en dígitos indirectos ($F(2,92)=5,687$ $p=0,005$), prueba en la cual los sujetos controles repiten más números de forma inversa (0,82 veces más de media) que los sujetos con TE (Bonferroni: $dm.=0,813$ $p=0,013$) y que los sujetos con EP (Bonferroni: $dm.=0,813$ $p=0,013$) como se puede ver en el gráfico 2 (véase tabla 18); mientras los dos grupos de pacientes muestran la misma media. En la prueba de dígitos directos no se observan diferencias significativas entre los grupos.

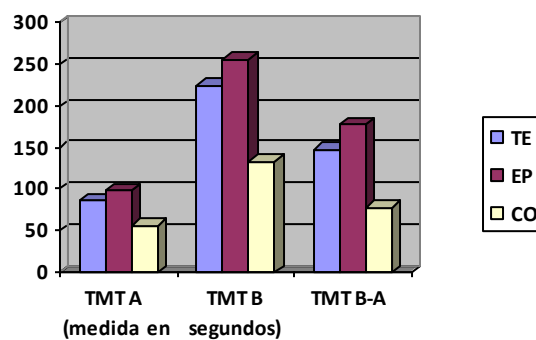
Gráfico 2. Puntuaciones medias de los tres grupos en la prueba de dígitos del WAIS-III.



En otra prueba donde se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos es en el *Trail Making Test*, en las tres medidas que hemos recogido en el estudio: la parte A ($F(2,92)= 5,193$ $p=0,007$), la parte B ($F(2,92)= 5,751$ $p<0,005$) y al calcular la diferencia entre estas dos partes del test ($F(2,92)=5,912$ $p=0,004$). Al utilizar el post-hoc de Bonferroni (véase tabla 18) encontramos que existen diferencias

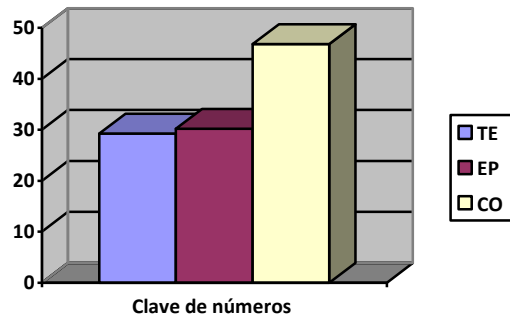
en todas las medidas del TMT entre el grupo de CO y el grupo de EP en la parte A (Bonferroni: $dm. = -42,813$ $p = 0,007$), en la parte B (Bonferroni: $dm. = -123,436$ $p = 0,005$) y en la diferencia entre B-A (Bonferroni: $dm. = -100,241$ $p = 0,004$), pero no existían diferencias significativas entre los sujetos con TE y los otros dos grupos. El grupo control puntuaba 42,82 segundos mejor que los sujetos con EP, como se observa en el gráfico 3, en la parte A del TMT, y los supera en más de 100 segundos en la parte B y en la diferencia entre la parte A y la parte B.

Gráfico 3. Puntuaciones medias de los tres grupos en las subpruebas del TMT.



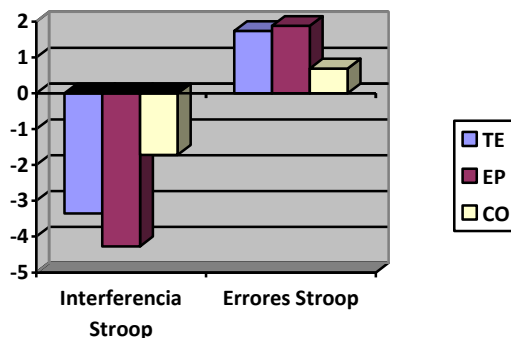
En clave de números del WAIS-III también encontramos diferencias significativas entre los CO y los otros dos grupos ($F(2,92) = 12,009$ $p = 0,000$), que se mantienen en el análisis post-hoc, donde los sujetos CO realizan 17,56 símbolos más de media que los participantes con TE (Bonferroni: $dm. = 17,563$ $p = 0,000$) y 16,59 símbolos más que los sujetos con EP (Bonferroni: $dm. = 16,594$ $p = 0,000$), véase gráfico 4 y tabla 18. No hay diferencias significativas entre los dos grupos de pacientes.

Gráfico 4. Puntuaciones directas medias de los tres grupos en el test de clave de números.



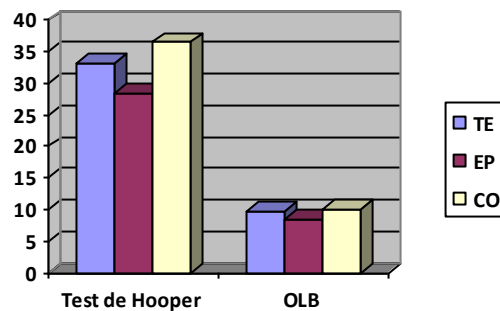
En la evaluación de la interferencia de la tarea *Stroop* no encontramos diferencias significativas entre los grupos. Pero sí existían diferencias significativas en el número de errores que los participantes cometen en la prueba ($F(2,92)= 5,586$ $p= 0,005$). El grupo de CO cometen 0,69 ($Dt=0,89$) errores de media, mientras que los sujetos con ET cometen 1,74 ($Dt=1,78$) y los sujetos con EP 1,88 ($Dt=1,80$), como se observa en el gráfico 5 y en la tabla 18. Al aplicar el análisis post-hoc encontramos que estas diferencias son estadísticamente significativas entre los sujetos con CO y los sujetos con TE (Bonferroni: $dm.=-1,054$ $p=0,025$), y entre los sujetos con CO y los sujetos con EP (Bonferroni: $dm.=-1,188$ $p=0,009$). Pero no existen diferencias significativas entre las dos enfermedades.

Gráfico 5. Puntuaciones medias de los tres grupos en la prueba de interferencia de Stroop.



Se observaron diferencias significativas también en el test de Hooper ($F(2,92)=5,284$ $p=0,007$), donde los participantes CO rinden significativamente mejor que los sujetos EP (Bonferroni: $dm.=8,046$ $p=0,005$), con una diferencia de 8 puntos de media, como se observa en la gráfica 6 y en la tabla 18. Los sujetos con TE no mostraban diferencias al aplicar el post-hoc de Bonferroni con respecto a los otros dos grupos. En el test de orientación de líneas de Benton no había diferencias significativas en el análisis de varianza, véase gráfico 6 y tabla 18.

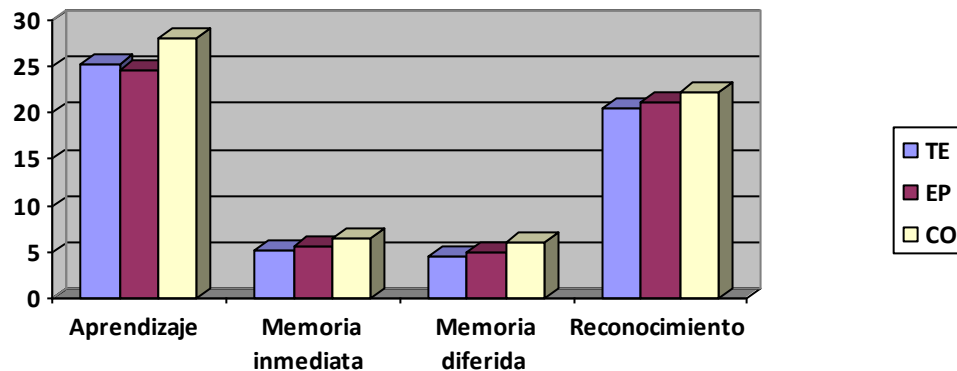
Gráfico 6. Puntuación media de los tres grupos en el test de Hooper y en el test de orientación de líneas de Benton.



En la prueba de memoria verbal, la lista de palabras de la WMS-III, se encontraron diferencias significativas en el análisis de varianza, en memoria inmediata ($F(2,92)=3,167$ $p=0,047$), memoria diferida ($F(2,92)=4,102$ $p=0,020$) y reconocimiento ($F(2,92)=12,510$ $p=0,0001$), pero no en el aprendizaje. Encontramos, en memoria inmediata, que el grupo de CO rinden 1,34 veces mejor que los TE de forma estadísticamente significativa (Bonferroni: $dm.=1,344$ $p=0,046$), véase gráfico 7 y la tabla 18. Pero no existían diferencias significativas entre el grupo de EP y los otros dos. En memoria diferida los sujetos CO puntuaban 1,46 palabras mejor que los participantes con TE (Bonferroni: $dm.=1,469$ $p=0,025$), pero de nuevo no existían diferencias con el grupo de EP, ni de estos con los de TE. Los sujetos CO también reconocían 1,54 más

palabras que los pacientes con TE (Bonferroni: $dm.=1,531$ $p=0,005$), pero no se diferencian de los participantes con EP.

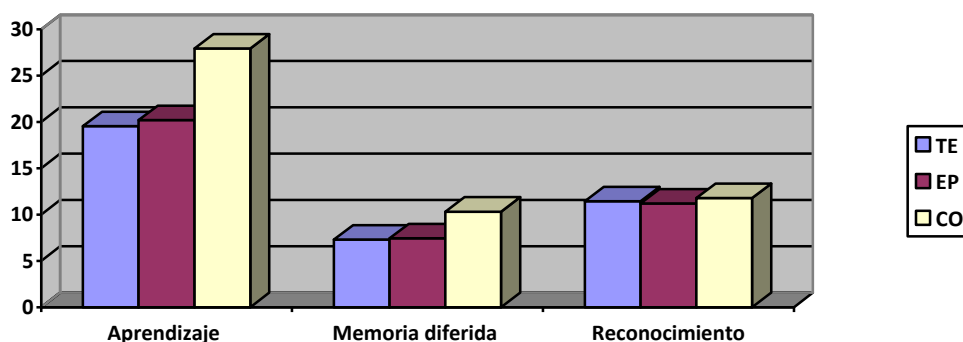
Gráfico 7. Puntuación de medias de los tres grupos en la prueba de memoria verbal.



En la escala de memoria visual, el TMV-R, encontramos que existían diferencias significativas en todos los subtest de la prueba al utilizar el Anova: en el aprendizaje ($F(2,92) = 12,510$ $p=0,0001$), en memoria diferida ($F(2,92)= 10,793$ $p=0,0001$) y en el reconocimiento ($F(2,92)=3,882$ $p=0,024$). En la subprueba de aprendizaje aparecían diferencias significativas entre el grupo CO y los otros dos grupos en el análisis post-hoc, pero no entre los sujetos con TE y los sujetos con EP. Los sujetos con TE (véase gráfico 8 y tabla 18) aprendían 8 veces menos que el grupo control (Bonferroni: $dm.=8,357$ $p=0,0001$), y los sujetos con EP aprendían 7 veces menos de media que el grupo control (Bonferroni: $dm.=7,718$ $p=0,0001$). En memoria diferida el grupo que mejor rendimiento muestra es el grupo de CO con 10,31 de puntuación en el recuerdo de los dibujos, seguido del grupo de EP con 7,44 y de los sujetos con TE con 7,29, existiendo diferencias significativas del primer grupo con respecto a los sujetos con TE (Bonferroni: $dm.=3,022$ $p=0,0001$) y con respecto a los sujetos con EP (Bonferroni: $dm.=2,875$ $p=0,0001$). En el reconocimiento solo existían diferencias al aplicar la

prueba post-hoc de Bonferroni (menor de un punto) entre los sujetos CO y el grupo de EP (Bonferroni: $dm.=0,594$ $p=0,021$).

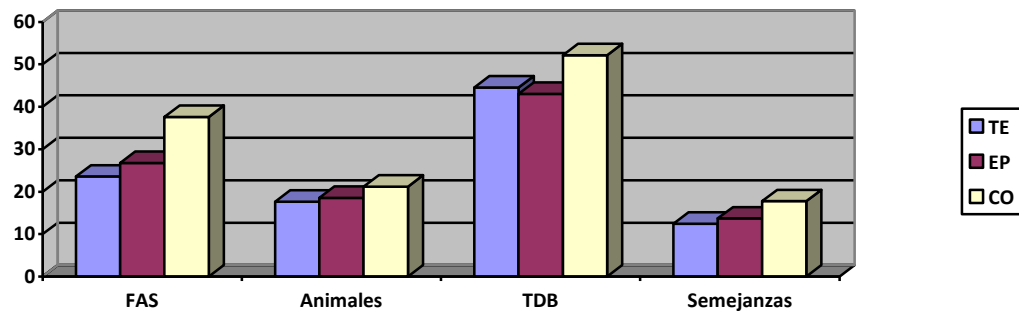
Gráfico 8. Puntuaciones de medias de los tres grupos en el test de memoria visual.



En relación con los test relacionados con el lenguaje, encontramos diferencias estadísticamente significativas en el análisis de varianza en fluencia verbal ($F(2,92)=8,281$ $p=0,0001$), denominación ($F(2,92)=8,281$ $p=0,000$) y en el subtest de semejanzas del WAIS ($F(2,92)=12,009$ $p=0,0001$). En fluencia verbal (véase gráfico 9 y tabla 18), al utilizar el análisis post-hoc con el test de Bonferroni encontramos diferencias entre el grupo CO y los otros dos grupos. Los sujetos con EP decían 10,87 palabras menos que el grupo de CO (Bonferroni: $dm.=10,875$ $p=0,010$) y los pacientes de TE decían 14,06 palabras menos (Bonferroni: $dm.=14,062$ $p=0,001$). También en la denominación (véase gráfico 9 y tabla 18) las diferencias estaban entre el grupo CO y los otros dos grupos, pero no existen diferencias significativas entre ninguna de las dos entidades. Los sujetos con EP denominaban 9,09 palabras menos de media que el grupo control (Bonferroni: $dm.=9,093$ $p=0,001$) y el grupo TE denominaba 7,59 palabras menos que el grupo CO (Bonferroni: $dm.=7,953$ $p=0,005$). En la interpretación de semejanzas (véase gráfico 9 y tabla 18), se mantenían las diferencias entre el grupo de CO y los otros dos, vuelve a rendir mejor el grupo control que los otros dos, con una

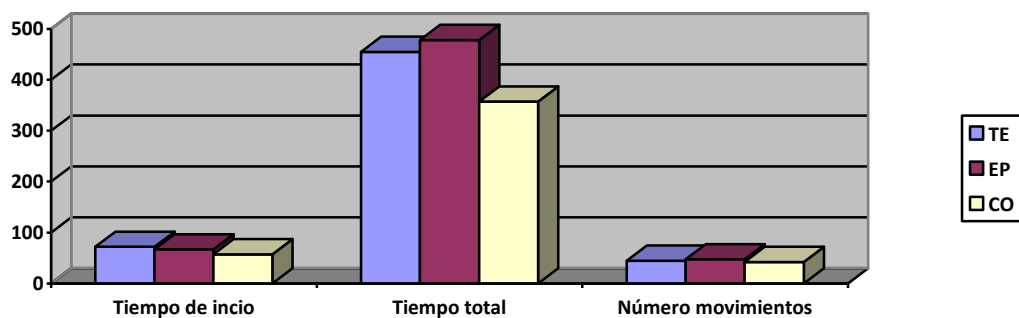
media mayor en 5,31 puntos que el grupo de TE (Bonferroni: $dm.=5,313$ $p=0,002$) y de 4,06 puntos que el grupo de EP (Bonferroni: $dm.=4,063$ $p=0,028$).

Gráfico 9. Puntuaciones medias de los tres grupos en los test relacionadas con lenguaje.



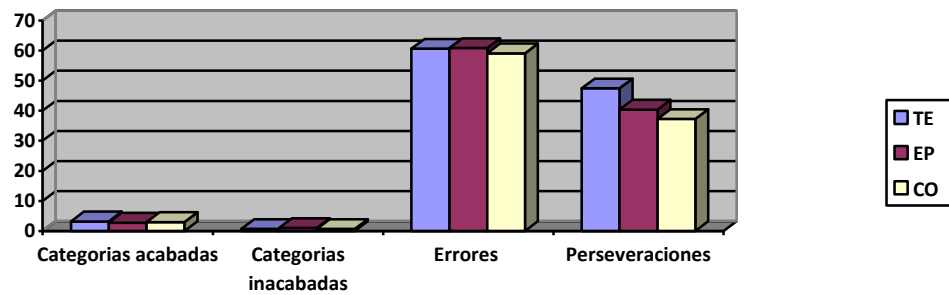
En el test de la torre de Londres (ToL) no encontramos diferencias significativas entre los grupos, en ninguna de las variables recogidas: tiempo de inicio de movimiento, tiempo total de ejecución, número movimiento total realizado, ni en el número de errores cometidos tanto del tipo I como del tipo II (véase gráfico 10 y tabla 18).

Gráfico 10. Puntuaciones medias de los tres grupos en las medidas de la ToL.



Tampoco encontramos diferencias significativas en el rendimiento del test de clasificación de cartas de Wisconsin (WSCT) en ninguna de las variables estudiadas: número de categorías terminadas, número de categorías incompletas, número de perseveraciones o en número de errores (véase gráfico 11 y tabla 18).

Gráfico 11. Puntuaciones media de los tres grupos en las medidas del WSCT.



En la escala de valoración global de funciones ejecutivas (FAB) se encuentran diferencias entre el grupo de CO y los otros dos grupos ($F(2,92)=12,888$ $p=0,0001$) donde se diferencia del grupo de TE en 1,84 puntos (Bonferroni: $dm.=1,830$ $p=0,0001$) y del grupo de los EP en 1,99 puntos (Bonferroni: $dm.=1,983$ $p=0,0001$) (véase gráfico 12 y tabla 18). Pero no hay diferencias estadísticamente significativas entre los sujetos con TE y los paciente con EP.

Gráfico 12. Puntuaciones medias de los tres grupos en la batería FAB.

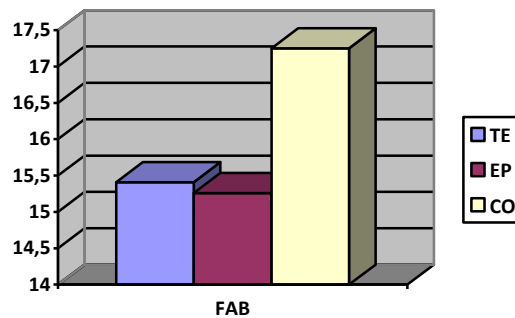


Tabla 18. Datos de los estudios neuropsicológicos de tres grupos.

| TEST | GRUPOS | N | MEDIA (Dt.) | RANGO | ANOVA valor F (gl=2,92) | BONFERRONI Análisis post-hoc |
|-------------------------------------|--------|----|-----------------|--------|-------------------------------|------------------------------------|
| MEC | TE | 30 | 32,97 (1,84) | 28-35 | 9,918** | ET&CO EP&CO |
| | EP | 31 | 32,39 (1,99) | 28-35 | | |
| | CO | 32 | 34,25 (1,16) | 31-35 | | |
| Dígitos directos WAIS-III | TE | 32 | 5,22 (1,23) | 3-8 | 1,297 | |
| | EP | 32 | 5,25 (1,19) | 3-8 | | |
| | CO | 32 | 5,66 (1,20) | 3-8 | | |
| Dígitos Indirectos WAIS-III | TE | 32 | 3,59 (1,10) | 2-7 | 5,687** | TE&CO EP&CO |
| | EP | 32 | 3,59 (1,21) | 2-6 | | |
| | CO | 32 | 4,41 (1,01) | 2-6 | | |
| TMT, parte A Tiempo ejecución | TE | 31 | 86,90 (47,52) | 21-230 | 5,193** | EP&CO |
| | EP | 32 | 98,63 (74,92) | 25-300 | | |
| | CO | 32 | 55,81 (33,75) | 24-168 | | |
| TMT, parte B Tiempo de ejecución | TE | 23 | 224,48 (131,68) | 47-600 | 5,751** | EP&CO |
| | EP | 26 | 256,27 (190,22) | 50-600 | | |
| | CO | 30 | 132,83 (91,56) | 55-490 | | |

| | | | | | | |
|---|----|----|-----------------|--------------|----------|----------------|
| Diferencia entre TMT B-A Tiempo de ejecución | TE | 23 | 147,95 (101,58) | 20-453 | 5,912** | EP&CO |
| | EP | 26 | 178,30 (152,36) | 7-482 | | |
| | CO | 30 | 78,06 (71,77) | 6-372 | | |
| Clave de números WAIS-III | TE | 32 | 29,25 (14,86) | 10-74 | 12,009** | TE&CO EP&CO |
| | EP | 32 | 30,22 (17,19) | 9-74 | | |
| | CO | 32 | 46,81 (16,20) | 20-81 | | |
| STROOP Interferencia | TE | 31 | -3,35 (6,8) | -16,40-9,5 | 0,922 | |
| | EP | 32 | -4,27 (8,35) | -19,78-15,74 | | |
| | CO | 32 | -1,72 (7,48) | -14,16-18,75 | | |
| OLB | TE | 32 | 9,63 (3,06) | 3-15 | 8,555 | |
| | EP | 32 | 8,34 (3,59) | 1-14 | | |
| | CO | 32 | 10,13 (2,74) | 3-15 | | |
| Test de HOOPER | TE | 32 | 33,03 (8,41) | 10-55 | 5,284** | EP&CO |
| | EP | 32 | 28,44 (11,78) | 13-55 | | |
| | CO | 31 | 36,48 (9,02) | 19-54 | | |
| Aprendizaje Lista de Palabras WMS-III | TE | 32 | 25,31 (5,86) | 13-36 | 2,726 | |
| | EP | 32 | 24,50 (7,32) | 14-41 | | |
| | CO | 32 | 28,00 (5,48) | 17-39 | | |

| | | | | | | |
|--|----|----|--------------|-------|----------|----------------|
| Memoria Inmediata Lista de Palabras WMS-III | TE | 32 | 5,13 (2,32) | 1-9 | 3,167* | TE&CO |
| | EP | 32 | 5,56 (2,27) | 3-11 | | |
| | CO | 32 | 6,47 (1,91) | 2-10 | | |
| Memoria Diferida Lista de Palabras WMS-III | TE | 32 | 4,63 (2,10) | 1-8 | 4,102* | TE&CO |
| | EP | 32 | 4,91 (2,16) | 0-10 | | |
| | CO | 32 | 6,09 (2,26) | 2-10 | | |
| Reconocimiento Lista de Palabras WMS-III | TE | 32 | 20,59 (2,03) | 15-24 | 5,209** | TE&CO |
| | EP | 32 | 21,22 (2,18) | 16-24 | | |
| | CO | 32 | 22,13 (1,43) | 19-24 | | |
| Aprendizaje TMVB-R | TE | 31 | 19,54 (8,69) | 3-36 | 12,510** | TE&CO EP&CO |
| | EP | 32 | 20,18 (7,87) | 6-34 | | |
| | CO | 32 | 27,90 (5,28) | 16-36 | | |
| Memoria diferida TMVB-R | TE | 31 | 7,29 (3,42) | 2-12 | 10,793** | TE&CO EP&CO |
| | EP | 32 | 7,44 (3,36) | 1-12 | | |
| | CO | 32 | 10,31 (1,65) | 6-12 | | |
| Reconocimiento TMVB-R | TE | 31 | 11,42 (0,88) | 9-12 | 3,882* | EP&CO |
| | EP | 32 | 11,19 (1,09) | 8-12 | | |
| | CO | 32 | 11,78 (0,49) | 10-12 | | |

| | | | | | | |
|-------------------------------------|----|----|-----------------|----------|---------|----------------|
| FAS | TE | 32 | 23,56 (13,08) | 4-62 | 8,281** | TE&CO EP&CO |
| | EP | 32 | 26,75 (17,17) | 3-75 | | |
| | CO | 32 | 37,62 (12,81) | 12-58 | | |
| ANIMALES | TE | 32 | 17,66 (8,03) | 7-43 | 2,105 | |
| | EP | 32 | 18,53 (7,09) | 6-36 | | |
| | CO | 32 | 21,16 (6,03) | 7-36 | | |
| TVB | TE | 32 | 44,56 (10,04) | 23-60 | 8,555** | TE&CO EP&CO |
| | EP | 32 | 43,06 (11,67) | 14-60 | | |
| | CO | 32 | 52,15 (5,44) | 40-60 | | |
| Semejanzas WAIS-III | TE | 32 | 12,44 (5,72) | 4-25 | 6,611** | TE&CO EP&CO |
| | EP | 32 | 13,69 (7,05) | 4-28 | | |
| | CO | 32 | 17,75 (5,43) | 9-28 | | |
| ToL Tiempo-inicio | TE | 31 | 71,90 (24,83) | 23-113 | 2,436 | |
| | EP | 30 | 66,93 (32,90) | 16-146 | | |
| | CO | 32 | 57,25 (21,89) | 21-103 | | |
| ToL Tiempo de ejecución | TE | 32 | 454,53 (223,60) | 103-1118 | 2,710 | |
| | EP | 31 | 477,71 (268,39) | 164-1175 | | |
| | CO | 32 | 357,00 (151,00) | 158-747 | | |

| | | | | | | |
|---|----|----|---------------|--------|---------|----------------|
| ToL Movimientos | TE | 32 | 44,66 (29,36) | 3-130 | 0,304 | |
| | EP | 32 | 47,41 (29,46) | 14-130 | | |
| | CO | 32 | 42,28 (18,60) | 10-83 | | |
| WCST Categorías completadas | TE | 29 | 3,21(1,98) | 0-6 | 0,361 | |
| | EP | 30 | 2,77(1,92) | 0-6 | | |
| | CO | 32 | 2,97 (2,05) | 0-6 | | |
| WCST Categorías inacabadas | TE | 29 | 0,69 (0,96) | 0-3 | 0,797 | |
| | EP | 30 | 1,03 (1,42) | 0-4 | | |
| | CO | 32 | 0,69 (1,23) | 0-5 | | |
| WCST Porcentaje de error | TE | 29 | 48,11 (19,25) | 10-77 | 0,051 | |
| | EP | 30 | 48,66 (15,42) | 17-81 | | |
| | CO | 32 | 47,99 (17,38) | 17-75 | | |
| WCST Porcentaje de Perseveraciones | TE | 29 | 37,44(30,41) | 5-98 | 0,454 | |
| | EP | 30 | 31,94(21,71) | 6-97 | | |
| | CO | 32 | 29,61 (20,17) | 6-83 | | |
| FAB | TE | 31 | 15,41 (2,02) | 10-18 | 76,58** | TE&CO EP&CO |
| | EP | 30 | 15,26 (2,11) | 9-18 | | |
| | CO | 31 | 17,25 (0,67) | 16-18 | | |

TE: Temblor esencial, **EP:** Enfermedad de Parkinson, **CO:** Controles, **Sig:** Significación, **N:** Tamaño de muestra, **Dt.:** desviación típica, **r:** rango. **MEC:** Mini-examen Cognoscitivo. **TMT:** Trail Making Test. **ToL:** Test Torre de Londres, **WCST:** Test de Clasificación de cartas de Wisconsin, **FAB:** Frontal Behaviour Assesment. **WMS-III:** Weschler Memory Scale, **TMVB-R:** Test de memoria visual de breve Revisado, **TVB:** Test de vocabulario de Boston. **OLB:** Orientación de líneas de Benton. Significación; ** <0,01, * <0,05

5.3. INFLUENCIA DE LA GRAVEDAD Y LA EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD EN LA REALIZACIÓN DE LAS PRUEBAS NEUROPSICOLÓGICAS.

En la tabla 16 se observaban diferencias significativas en el tiempo de evolución de las dos enfermedades estudiadas. Por ello, nos interesó conocer si la evolución de la enfermedad o la gravedad de las mismas pueden estar influyendo en el rendimiento de los pacientes en la realización de los test. Para ello analizamos la variable de la gravedad medida con el Fahn-Tolosa-Marin en los sujetos con TE, con los diferentes test cognitivos mediante la correlación de Pearson, y observamos que hay una correlación significativa entre esta variable y ocho de las pruebas, la mayoría relacionadas con las funciones ejecutivas y con el rendimiento en memoria visual (véase tabla 19): parte B del TMT ($r=0,48$ $p=0,018$) y la diferencia entre parte B y parte A ($r:0,475$ $p=0,022$), clave de números ($r=-0,0434$ $p=0,015$), aprendizaje de los dibujos del TMVB-R ($r=-0,414$ $p=0,023$), la memoria visual diferida del TMVB-R ($r= -0,381$ $p=0,038$), FAS($r= -0,457$ $p=0,010$), fluencia semántica de animales ($r=-0,443$ $p=0,013$), semejanzas ($r=-0,409$ $p= 0,022$) y FAB ($r=-0,373$ $p=0,042$).

Mientras que la sub-escala motora de la UPDRS, que evalúa la gravedad en los sujetos con EP, sólo correlaciona con el test de fluencia semántica ($r: -0,368$ $p=0,041$).

El tiempo de evolución de la enfermedad, medido en número de años, no se correlaciona con ninguno de los test cognitivos.

Tabla 19. Correlaciones de la gravedad motora con los test cognitivos.

| | Correlación ET | Correlación EP |
|--|-------------------|-------------------|
| MEC | -0,242 | -0,171 |
| Dígitos directos WAIS-III | -0,275 | -0,043 |
| Dígitos indirectos WAIS-III | -0,200 | -0,003 |
| TMT, parte A Tiempo | 0,305 | 0,200 |
| TMT, parte B Tiempo | 0,488* | -0,710 |
| Diferencia entre TMT B-A Tiempo | 0,475* | -0,146 |
| Clave de números WAIS-III | -0,434* | -0,219 |
| STROOP Interferencia | -0,080 | 0,137 |
| OLB | 0,059 | -0,121 |
| Test de HOOPER | 0,052 | -0,294 |
| Curva de aprendizaje WMS-III | -0,272 | -0,044 |
| Recuerdo inmediato WMS-III | -0,045 | -0,096 |
| Recuerdo diferido WMS-III | -0,187 | -0,036 |
| Reconocimiento WMS-III | -0,152 | 0,263 |
| Curva de aprendizaje TMVB-R | -0,414* | -0,107 |
| Recuerdo diferido TMVB-R | -0,381* | -0,144 |
| Reconocimiento TMVB-R | -0,302 | 0,147 |
| FAS | -0,457 * | -0,073 |
| ANIMALES | -0,443* | -0,368* |
| TVB | -0,336 | -0,122 |
| Semejanzas | -0,409* | -0,116 |
| ToL Tiempo de inicio | -0,038 | 0,174 |
| ToL Tiempo de ejecución | 0,075 | 0,113 |
| ToL Movimientos | -0,112 | -0,061 |
| WCST Categorías | -0,234 | -0,092 |
| WCST Categorías inacabadas | 0,071 | 0,271 |
| WCST Porcentaje Errores | 0,244 | -0,058 |
| WCST Porcentaje Perseveraciones | 0,203 | 0,091 |
| FAB | -0,373* | -0,216 |

TE: Temblor esencial, EP: Enfermedad de Parkinson, CO: Controles, Sig: Significación, N: Tamaño de muestra, Dt.: desviación típica, r: rango, MEC: Mini-examen Cognoscitivo, TMT: Trail Making Test, ToL: Test Torre de Londres, WCST: Test de Clasificación de cartas de Wisconsin, FAB: Frontal Behaviour Assessment, WMS-III: Wechsler Memory Scale, TMVB-R: Test de memoria visual de Breve Revisado, TVB: Test de vocabulario de Boston, OLB: Orientación de líneas de Benton. Significación **<0,01, *<0,05.

5.4 INFLUENCIA DEL CONSUMO DE FÁRMACOS EN EL RENDIMIENTO EN LOS TEST NEUROPSICOLÓGICOS.

Queríamos estudiar la posible influencia de la variable número de fármacos en el rendimiento de los test, a pesar de que en la literatura no se relacione número de fármacos y alteración cognitiva es la variable diferente en los tres grupos. Primero se comprobó si los datos de la variable número de fármacos se ajustaba a la distribución normal, y para ello se aplicó la prueba de Kolmogorov-Smirnov de una cola. Aceptamos H_0 ($p= 3,74$), y los resultados nos permiten asumir una distribución normal.

A continuación procedimos a realizar una correlación de Pearson con los diferentes test neuropsicológicos y la variable número de fármacos consumidos por los diferentes grupos. En la tabla 20 se presentan estos datos. Se observó que existe una correlación significativa con muchas de las tareas cognitivas en el rendimiento del grupo con TE, como son: MEC ($r:-0,595$ $p=0,001$), dígitos directos ($r:-0,399$ $p=0,024$), dígitos indirectos ($r:-0,402$ $p=0,023$), clave de números ($r:-0,504$ $p=0,003$), aprendizaje verbal ($r:-0,425$ $p=0,015$), aprendizaje visual ($r:-0,429$ $p=0,016$), FAS ($r: -0,512$ $p=0,003$), animales ($r:-0,489$ $p=0,004$) y semejanzas ($r:-0,541$ $p=0,001$).

Tabla 20. Correlaciones de la variable número de fármacos con los test cognitivos.

| | Correlación ET | Correlación PD | Correlación CO | Correlación Total (sig) |
|--|-------------------|-------------------|-------------------|----------------------------|
| MEC | -0,595** | -0,471* | 0,016 | -0,519** |
| Dígitos directos WAIS-III | -0,399* | -0,336* | -0,287 | -0,374** |
| Dígitos indirectos WAIS-III | -0,402* | -0,410* | -0,300 | -0,453** |
| TMT, parte A Tiempo | 0,358 | 0,327 | 0,060 | 0,368** |
| TMT, parte B Tiempo | 0,414 | 0,224 | 0,178 | 0,350** |
| Diferencia entre TMT B-A Tiempo | 0,394 | 0,190 | 0,193 | 0,335** |
| Clave de números WAIS-III | -0,504** | -0,500** | -0,277 | -0,525** |
| STROOP Interferencia | -0,074 | 0,171 | 0,047 | -0,010 |
| OLB | -0,089 | -0,344 | 0,140 | -0,196 |
| Test de HOOPER | -0,275 | -0,271 | -0,083 | -0,310 ** |
| Aprendizaje WMS-III | -0,425* | -0,524** | 0,002 | -0,407 ** |
| Recuerdo inmediato WMS-III | -0,276 | -0,484 ** | -0,202 | -0,375** |
| Recuerdo diferido WMS-III | -0,201 | -0,436* | -0,072 | -0,312** |
| Reconocimiento WMS-III | -0,351 | -0,176 | 0,002 | -0,279** |
| Aprendizaje TMVB-R | -0,429* | -0,321 | -0,150 | -0,443** |
| Recuerdo diferido TMVB-R | -0,330 | -0,371* | -0,144 | -0,420** |
| Reconocimiento TMVB-R | 0,007 | -0,082 | -0,048 | -0,146 |
| FAS | -0,512** | -0,450* | -0,169 | -0,470** |
| ANIMALES | -0,489** | -0,443* | 0,008 | -0,389** |
| TVB | -0,287 | -0,217 | -0,025 | -0,333** |
| Semejanzas | -.541** | -0,431* | -0,153 | -0,463** |
| ToL Tiempo de inicio | -.114 | 0,458* | 0,057 | 0,216* |
| ToL Tiempo de ejecución | 0,308 | 0,206 | 0,277 | 0,322* |
| ToL Movimientos | 0,227 | 0,045 | 0,230 | 0,176 |
| WCST Categorías | -0,357 | -0,384* | -0,320 | 0,324** |
| WCST Categorías inacabadas | 0,170 | -0,048 | -0,336 | -0,030 |
| WCST Porcentaje Errores | 0,320 | 0,362* | 0,413* | 0,434** |
| WCST Porcentaje Perseveraciones | 0,168 | 0,028 | 0,558** | 0,240* |
| FAB | -0,376 | -0,427* | -0,155 | -0,469** |

E: Temblor esencial, EP: Enfermedad de Parkinson, CO: Controles, Sig: Significación, N: Tamaño de muestra, Dc.: desviación típica, r: rango., MEC: Mini-examen Cognoscitivo. TMT: Trail Making Test. ToL: Test Torre de Londres, WCST: Test de Clasificación de cartas de Wisconsin, FAB: Frontal Behaviour Assessment, WMS-III: Wechsler Memory Scale, BVM-R: Test de memoria visual de Breve Revisado, TVB: Test de vocabulario de Boston. OLB: Orientación de líneas de Benton. Significación **<0,01, *<0,05

5.5 MODELO DE REGRESIÓN LINEAL. VARIABLES EUROPSICOLÓGICAS AJUSTADAS POR VARIABLES SOCIO-MÉDICAS.

Al observar las altas correlaciones entre los diferentes test y el consumo de fármacos, fue necesario analizar la influencia de estos en el rendimiento de los test en los diferentes grupos. Para ello hemos realizado un modelo de regresión lineal donde hemos introducido como variables independientes, la pertenencia a un grupo o a otro (TE-CO (0/1), TE-EP (0/1), EP-CO (0/1)), la edad, sexo (hombre/mujer), años de estudios, presencia de diagnóstico de depresión previo (NO/SI), el número de fármacos y el consumo de fármacos que pueden afectar a la cognición (NO/SI) y como variable dependiente la puntuación en los test. Todo ello está expuesto en la tabla 21, donde se recogen los datos de los índices de las betas tipificadas (β).

Los resultados en el modelo de regresión, nos muestran que no existen relaciones significativas entre el pertenecer al grupo de TE o al grupo de EP en la realización de ninguno de los test.

Entre los sujetos controles y el grupo de TE se encuentran relaciones significativas en test como el MEC ($\beta=0,269$ $p=0,041$), en el *Trail Making Test* en la parte A ($\beta=-0,260$ $p=0,038$), en la parte B ($\beta=-0,322$ $p=0,012$) y en el resultado de la resta de la parte B menos la A ($\beta=-0,316$ $p=0,016$), en clave de números ($\beta=0,394$ $p=0,000$), en memoria verbal en las medidas de recuerdo diferido tanto libre ($\beta=0,349$ $p=0,010$) como con ayuda ($\beta=0,348$ $p=0,007$), también en el aprendizaje de la memoria visual ($\beta=0,396$ $p=0,001$) y en el recuerdo diferido ($\beta=0,378$ $P=0,002$). Se observaron también diferencias en la fluencia verbal ($\beta=0,284$ $p=0,011$), en denominación ($\beta=0,280$ $p=0,017$) y en semejanzas ($\beta=0,284$ $p=0,010$); y en el FAB ($\beta=0,282$ $p=0,008$) también encontramos estas correlaciones, donde el grupo control puntúa por encima de los pacientes con TE.

Tabla 21. Modelo de regresión lineal.

| Test cognitivo | TE-CO | TE-EP | EP-CO |
|--|---------|--------|----------|
| | BETA | BETA | BETA |
| MEC | 0,269* | -0,137 | 0,349** |
| Dígitos directos WAIS-III | 0,031 | -0,009 | 0,062 |
| Dígitos Indirectos WAIS-III | 0,211 | -0,009 | 0,157 |
| TMT, parte A | -0,260* | 0,092 | -0,263* |
| TMT, parte B | -0,322* | 0,131 | -0,387** |
| Diferencia entre TMT B-A | -0,316* | 0,152 | -0,402** |
| Clave de números WAIS-III | 0,394** | 0,022 | 0,357** |
| STROOP Interferencia | 0,137 | -0,108 | 0,286 |
| JLO | 0,043 | -0,208 | 0,189 |
| Test de HOOPER | 0,151 | -0,226 | 0,373** |
| Aprendizaje WMS-III | 0,178 | -0,052 | 0,197 |
| Memoria Inmediata WMS-III | 0,254 | 0,096 | 0,067 |
| Memoria Diferida WMS-III | 0,349* | 0,054 | 0,203 |
| Reconocimiento WMS-III | 0,348** | 0,153 | 0,207 |
| Aprendizaje TMVB-R | 0,396** | 0,041 | 0,457** |
| Memoria diferida TMVB-R | 0,378** | 0,023 | 0,422** |
| Reconocimiento TMVB-R | 0,201 | -0,143 | 0,345** |
| FAS | 0,284* | 0,096 | 0,173 |
| ANIMALES | 0,114 | 0,069 | 0,109 |
| TVB | 0,280* | -0,111 | 0,385* |
| Semejanzas WAIS-III | 0,284* | 0,086 | 0,198 |
| ToL Tiempo-inicio | -0,209 | -0,084 | -0,106 |
| ToL Tiempo de ejecución | -0,316 | 0,067 | -0,282** |
| ToL Movimientos | -0,010 | 0,066 | -0,112 |
| WCST Categorías | -0,151 | -0,124 | -0,017 |
| WCST Categoría sin terminar | -0,012 | 0,150 | -0,235 |
| WCST Porcentaje Errores | 0,061 | 0,022 | 0,048 |
| WCST Porcentaje Perseveraciones | -0,077 | -0,094 | -0,031 |
| FAB | 0,282** | -0,035 | 0,396** |

TE: Temblor esencial, EP: Enfermedad de Parkinson, CO: Controles, Sig: Significación, N: Tamaño de muestra., DL: desviación típica, r: rango., MEC: Mini-examen Cognoscitivo. TMT: Trail Making Test. ToL: Test Torre de Londres, WCST: Test de Clasificación de cartas de Wisconsin, FAB: Frontal Behaviour Assessment, WMS-III: Wechsler Memory Scale, TMVB-R: Test de memoria visual de Breve Revisado., TVB: Test de vocabulario de Boston. OLB: Orientación de líneas de Benton. Significación: **<0,01, *<0,05.

5.6 PUNTUACIÓN DE LOS GRUPOS EN LA ESCALA DE DEPRESIÓN

La valoración de la depresión evaluada mediante la escala de depresión de Hamilton (Hamilton, 1960), no mostró diferencias estadísticamente significativas entre los grupos, aunque el grupo de TE puntúa ligeramente más alto, por encima de los otros grupos en un punto (véase tabla 22).

Tabla 22. Puntuaciones medias en la escala de depresión.

| | <i>TE</i> | <i>EP</i> | <i>CO</i> | <i>GENERA L</i> | <i>Anova F (gl2)</i> |
|---|------------------------|------------------------|------------------------|-----------------------|--------------------------|
| <i>N</i> | 32 | 32 | 32 | 96 | |
| <i>Puntuación en escala de Hamilton</i> | 6,45 (4,52) r: 0-16 | 5,03 (5,00) r: 0-15 | 5,55 (4,16) r: 0-14 | 5,66 (4,57) r:0-16 | 0,736 |

TE: Temblor esencial, *EP:* Enfermedad de Parkinson, *CO:* Controles, *Sig:* Significación, *N:* Tamaño de muestra, *DL:* desviación típica, *r:* rango. Significación: **<0,01, *<0,05

5.7 PERFIL DE PERSONALIDAD DE LOS TRES GRUPOS.

Se estudió el perfil de personalidad de los sujetos con TE mediante el cuestionario PAI, y se comparó con el grupo control (véase tabla 23). Inicialmente se realizó el test de Kolmorov-Smirnov para una sola muestra para comprobar que los datos de los diferentes dominios seguían una distribución normal, y se encontró que todos rechazaban H_0 , por lo tanto mostraban una distribución normal (Kolmorov-Smirnov test, $p < 0.05$), excepto en las variables de depresión, esquizofrenia y rasgo antisocial.

Encontramos que existen diferencias significativas entre el grupo de CO y los grupos de personas enfermas. Pero entre el grupo de TE y de EP solo hay diferencias significativas en una de las variables que miden personalidad. En los test que no tenían una distribución normal aplicamos la prueba Kruskal-Wallis para muestras independientes, siendo los resultados semejantes a la ANOVA.

Observamos diferencias de puntuación entre el grupo CO y los grupos de pacientes con TE y EP en quejas somáticas ($F(2,92) = 6,120$ $p = 0,003$), utilizando el análisis post-hoc de Bonferroni, encontramos diferencias entre los sujetos CO y los TE (Bonferroni: $dm. = -5,414$ $p = 0,004$), donde el grupo que puntúa más alto es el de sujetos con TE seguido muy de cerca por los sujetos con EP, pero este último grupo no muestra diferencias significativas con el grupo de CO, ni con TE.

En la subescala de ansiedad existían diferencias estadísticamente significativas en el análisis de varianza ($F(2,92) = 5,608$ $p = 0,005$). Al aplicar el análisis post-hoc sólo hay diferencias significativas entre el grupo de TE y el grupo de CO (Bonferroni: $dm. = -5,034$ $p = 0,004$) que se diferencian en cinco puntos de media (*gráfico 13*); la diferencia entre los sujetos con EP y los sujetos con TE es de casi tres puntos, aunque no es estadísticamente significativa. En el perfil de depresión ($F(2,92) = 6,385$ $p = 0,003$) el grupo de CO se diferencia claramente del grupo de TE (Bonferroni: $dm. = -4,994$

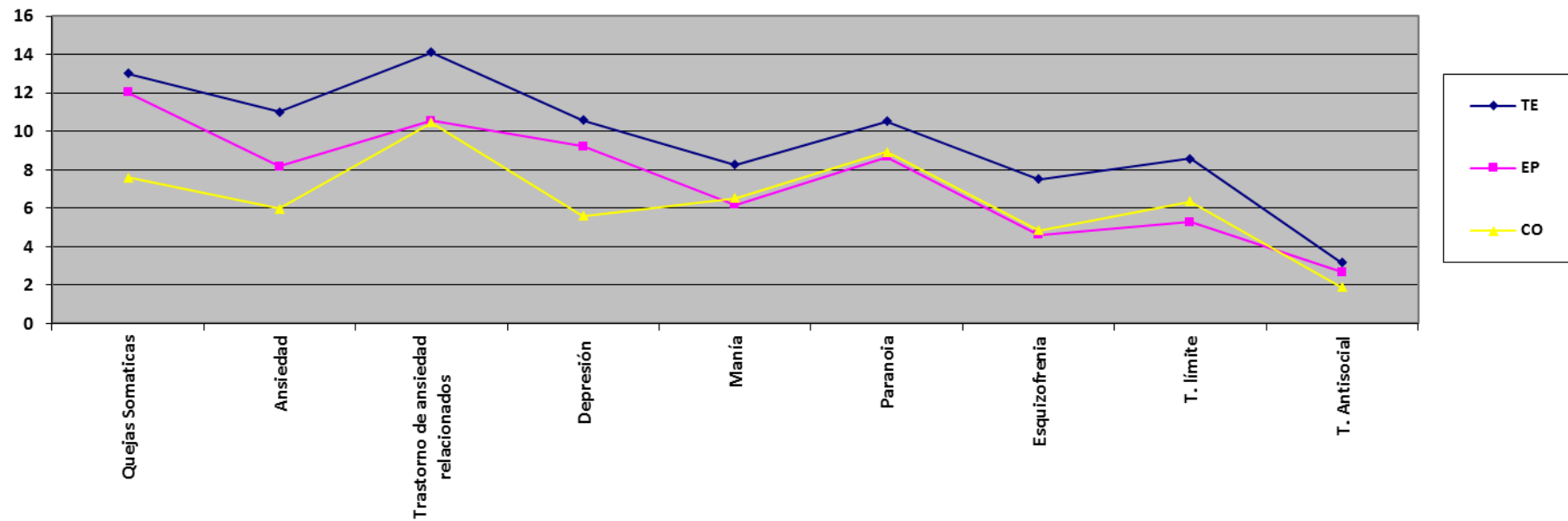
$p=0,002$) y de EP (Bonferroni: $dm.=-3,621$ $p=0,045$): el primero muestra mayor depresión con 4,99 puntos de diferencia y el segundo con 3,62 puntos. En la variable trastorno límite existen diferencias significativas ($F(2,92)=4,198$ $p=0,018$), pero al aplicar el análisis de Bonferroni sólo encontramos diferencias entre los sujetos con TE y los sujetos con EP (Bonferroni: $dm.=3,305$ $p=0,017$) con más de tres puntos de diferencia.

Tabla 23. Resultados del cuestionario PAI.

| | GRUPOS | N | Media (Dt.) | ANOVA valor F (gl=2,92) | BONFERRONI Análisis (post-hoc) |
|-------------------------------------|--------|----|--------------|----------------------------|-----------------------------------|
| Quejas somáticas | TE | 31 | 13,00 (7,28) | 6,120** | TE&CO EP&CO |
| | EP | 29 | 12,03 (6,35) | | |
| | CO | 29 | 7,59 (5,13) | | |
| Ansiedad | TE | 31 | 11,00 (6,95) | 5,608** | TE&CO |
| | EP | 29 | 8,17 (4,94) | | |
| | CO | 29 | 5,97 (5,34) | | |
| Trastornos relacionados ansiedad | TE | 31 | 14,10 (6,31) | 3,865 | |
| | EP | 29 | 10,55 (5,38) | | |
| | CO | 29 | 10,45 (5,67) | | |
| Depresión | TE | 31 | 10,58 (6,79) | 6,385** | TE&CO EP&CO |
| | EP | 29 | 9,21 (5,05) | | |
| | CO | 29 | 5,59 (4,46) | | |
| Manía | TE | 31 | 8,26 (5,49) | 1,602 | |
| | EP | 29 | 6,17 (4,73) | | |
| | CO | 29 | 6,52 (4,21) | | |
| Paranoia | TE | 31 | 10,52 (4,38) | 1,552 | |
| | EP | 29 | 8,66 (4,56) | | |
| | CO | 29 | 8,93 (4,35) | | |
| Esquizofrenia | TE | 31 | 7,52 (5,87) | 3,695 | |
| | EP | 29 | 4,62 (3,94) | | |
| | CO | 29 | 4,86 (3,54) | | |
| T. Límite | TE | 31 | 8,58 (5,45) | 4,198* | TE&EP |
| | EP | 29 | 5,28 (3,98) | | |
| | CO | 29 | 6,34 (3,88) | | |
| T. Antisocial | TE | 31 | 3,16 (2,69) | 6,268 | |
| | EP | 29 | 2,69 (2,97) | | |
| | CO | 29 | 1,90 (1,61) | | |

TE: Temblor esencial, EP: Enfermedad de Parkinson y CO : grupo control, N: Tamaño muestral y Dt:Desviación típica.

Gráfico 13. Puntuaciones medias de los tres grupos en las diferentes subescalas de la escala de personalidad, PAI.



CAPÍTULO VI.

DISCUSIÓN

6.1 RESUMEN DE LOS DATOS.

Los objetivos principales del estudio eran la descripción del perfil cognitivo, emocional y de personalidad de los pacientes con temblor esencial, comparándolos con sujetos sanos y con pacientes con enfermedad de Parkinson. Una de las principales características de la muestra de estudio es la homogeneidad entre los distintos grupos en relación con la edad, el sexo y el nivel educativo.

Estos grupos tampoco presentan diferencias en otras variables médicas, únicamente el grupo de TE muestra más problemas de tipo respiratorio, y los grupos de pacientes con EP y TE consumen un mayor número de medicamentos que el grupo control.

En el estudio del perfil cognitivo observamos diferencias estadísticamente significativas entre los grupos tras el análisis de varianza y las pruebas post hoc de Bonferroni en diferentes tests. El grupo con TE puntúa diferente que el control en dominios como atención, memoria verbal y visual, lenguaje y funciones ejecutivas. Los pacientes con TE tenían un rendimiento discretamente peor, estadísticamente significativo, en pruebas como: MEC, FAB, dígitos indirectos, clave de números, *Stroop* (errores), lista de palabras de la WMS (memoria inmediata y diferida, reconocimiento), memoria visual (TMVB) en aprendizaje y memoria diferida, FAS, test de vocabulario de Boston y Semejanzas.

Estos resultados son semejantes a los obtenidos con el modelo de regresión lineal múltiple, realizado con los diferentes test y la pertenencia a los grupos, y variables sociomédicas. Únicamente, el modelo de regresión se diferencia del análisis de varianza en el *Trail Making Test* (parte A, parte B y B-A) que aparece explicado en el modelo, pero no es significativo en el ANOVA, mientras que los dígitos indirectos y el reconocimiento

de la memoria verbal no son explicados por el modelo de regresión lineal, pero sí son significativos en el análisis de Bonferroni.

El análisis de varianza y las pruebas post hoc de comparación de Bonferroni en la actuación del grupo con EP y los sujetos control, mostraron diferencias estadísticamente significativas entre estos dos grupos en dominios como atención, capacidades visuoespaciales, memoria visual, lenguaje y funciones ejecutivas. Se observan discretas diferencias estadísticamente significativas post-hoc entre los sujetos con EP y el grupo control en las siguientes pruebas, donde el grupo EP puntúa peor que los sujetos controles: MEC, FAB, dígitos indirectos, TMT: parte A, parte B, parte B-A, *Stroop* (errores), clave de números, test de Hooper, memoria visual (TMVB) (aprendizaje, memoria diferida y reconocimiento), FAS, test de vocabulario de Boston y semejanzas.

En el modelo de regresión lineal los datos se mantienen con respecto al análisis de la varianza, únicamente se diferencia en el tiempo de ejecución en la torre de Londres, que aparece explicado en el modelo y no por el análisis de la varianza, y en dígitos indirectos, fluencia verbal y semejanzas que no son explicados en el modelo de regresión lineal.

En los análisis estadísticos no se han observado diferencias significativas en las puntuaciones de las pruebas aplicadas entre el grupo ET y EP. Sin embargo, se puede mencionar una tendencia de los sujetos con EP a obtener puntuaciones más bajas en las pruebas de *Trail Making Test* (parte A, parte B, B-A), *Stroop* (interferencia y errores), test de Hooper, torre de Londres (ejecución); mientras que el grupo con TE mostró un peor rendimiento en la prueba de fluencia verbal fonética (FAS).

En el estudio de la relación del rendimiento cognitivo con la gravedad de la enfermedad encontramos que la gravedad de los sujetos con TE medida por la escala Fahn-Tolosa-Marin, correlaciona de forma significativa por encima del 0,4 pero por

debajo de 0,5 en varias pruebas: en el *Trail Making Test* parte A y parte B, en clave de números, en el aprendizaje verbal y en fluencia verbal y semántica. En otras pruebas las correlaciones encontradas no son significativas. En la correlación de la gravedad de los sujetos con EP medida por la subescala motora de la UPDRS y los test cognitivos, sólo encontramos correlaciones estadísticamente significativas en fluencia verbal semántica (animales), y por debajo del 0,40. La escala de gravedad motora no correlaciona de forma significativa con otras pruebas neuropsicológicas aplicadas.

No se ha observado ninguna relación significativa entre el tiempo de evolución medido en años y la actuación en las pruebas cognitivas en ninguno de los grupos.

Tampoco se han encontrado diferencias significativas entre los tres grupos en relación con la aparición de síntomas depresivos mediante la escala de depresión de Hamilton, aunque el grupo de TE puntúa ligeramente más alto.

En las variables de personalidad, con el análisis de varianza y posterior análisis post-hoc encontramos diferencias significativas entre los sujetos con TE y el grupo control en los dominios de quejas somáticas, ansiedad y depresión, con más de 4 puntos de diferencia. Entre los sujetos con EP y el grupo control, encontramos estas diferencias en los dominios de quejas somáticas y depresión. Y por último entre los sujetos con TE y EP en el dominio de trastorno límite, con una diferencia de dos puntos.

6.2 ANÁLISIS DE HIPÓTESIS.

A continuación analizaremos los resultados en relación a nuestras hipótesis de estudio.

HIPÓTESIS 1.

Si el temblor esencial tiene rasgos cognitivos específicos como enfermedad, entonces existirán diferencias significativas en el perfil neuropsicológico del grupo de personas con temblor esencial con respecto al grupo control de su misma edad y características sociodemográficas.

En nuestro estudio la hipótesis se confirma: el grupo control mostró un rendimiento cognitivo diferente al grupo con TE.

Los primeros datos donde encontramos diferencias significativas entre los grupos es en el test de evaluación del funcionamiento cognitivo global, el MEC, donde el grupo de controles puntúa ligeramente más que los sujetos con TE. Estos datos son confirmados por otros autores con otros test de medida global de la cognición, como el estudio de Kim *et al.* (2009) con el Test de Minimental de Folstein (Folstein, Folstein & McHugh, 1975), o el estudio de Benito-León *et al.* (2006) con el MMSE-37 (Baldereschi *et al.*, 1994). En estos estudios (véase tabla 16) los resultados daban rendimientos discretamente más bajos de este test en los sujetos con TE en comparación con controles, al igual que nuestros datos, aunque Lombardi *et al.* (2001), Shill *et al.* (2014), Passamonti *et al.* (2011) y Cerasa (2010) no encuentran diferencias significativas en el MMSE al aplicarlo en sujetos mayores.

Analizando los test relacionados con atención encontramos que el grupo control puntúa significativamente mejor en dígitos inversos y en clave de números. Existen

también diferencias en el *Trail Making Test* entre los dos grupos, que, aunque no resultan significativas en el análisis de la varianza, sí lo son al aplicar el modelo de regresión. No se encuentran diferencias en el índice de interferencia del *Stroop*, pero sí en el número de errores que se cometen en esta prueba, donde el grupo de TE comete más errores que el grupo control.

Esta alteración de la atención es recogida en varios estudios (Gasparini *et al.*, 2001; Lombardi *et al.*, 2001; Tröster *et al.*, 2002; Lacritz *et al.*, 2002; Benito-León *et al.*, 2006; Duane & Vermilion, 2002; Higginson *et al.*, 2008; Woods *et al.*, 2008; Shill *et al.*, 2014). Este hallazgo no es unánime, ya que en los estudios de Sahin *et al.* (2006), Passamonti *et al.* (2011) y de Cerasa *et al.* (2010) no se encuentran diferencias entre las personas con TE y los controles en las medidas de atención que utilizaron. El estudio de Sahin *et al.* (2006) es realizado con un grupo de TE jóvenes y puede que no exista enlentecimiento en esta población en la lectura del *Stroop* o en el *Trail Making Test*.

Algunos estudios (Woods *et al.*, 2008; Tröster *et al.*, 2002) utilizaron para medir la atención el test de atención breve (Schretlen, 1996). Sólo uno (Higginson *et al.*, 2008) utiliza el test de clave de números (Wechsler 2007) y observaron que en los sujetos con TE sus puntuaciones eran más bajas al compararse con una población de similar edad y nivel educativo (Tröster *et al.*, 2002) o al compararse con un grupo control, aunque este grupo control tenía más nivel educativo (Higginson *et al.*, 2008). Otros estudios (Lombardi *et al.*, 2001; Duane & Vermilion *et al.*, 2002; Higginson *et al.*, 2008) han encontrado esta alteración usando test como el span de dígitos (Wechsler, 1997). Otros (Lombardi *et al.*, 2001; Duane & Vermilion, 2002; Higginson *et al.*, 2008 con la parte A del *Trail Making Test* (Partington & Leiter, 1949). Duane y Vermilion (2002) encontraron que el 56% de los participantes con TE de su serie mostraban puntuaciones alteradas en la tarea de cancelación de letras y un 71% en el CCP test (*Conner's Continuous Performace Test*) de Conner (1994).

Una de las razones por las que los sujetos con TE pueden rendir peor en estas pruebas es porque su velocidad de procesamiento sea más baja, es decir, que se encuentren ligeramente más enlentecidos con respecto a los sujetos control. Los tiempos de reacción visual han sido estudiados mostrando los sujetos con TE están más enlentecidos (Jiménez-Jiménez *et al.*, 2010). La velocidad en tareas motoras finas se ha visto disminuida en otra serie (Tröster *et al.*, 2002) y la velocidad en la realización de la parte A del *Trail Making Test* (TMT) (Partington & Leiter, 1949) también se observa disminuida en otras investigaciones (Gasparini *et al.*, 2001; Benito-León *et al.*, 2006; Shill *et al.*, 2014) y en la prueba de clave de números del WAIS (Higginson *et al.*, 2010), al igual que ocurre en nuestro estudio.

El test de *Stroop* (Stroop, 1935; Golden, 1978) se encuentra alterado en la mayoría de las series (Bermejo-Pareja, 2011), pero esto es así, en los estudios que aplican únicamente la puntuación resultante de la lectura y de la denominación de las láminas que están más relacionadas con velocidad de procesamiento que con la atención (Tröster *et al.*, 2002; Lacritz, 2002). Al utilizar como medida de la tarea *Stroop* la interferencia, los datos encontrados son discordantes. Hay autores que encuentran diferencias (Gasparini *et al.*, 2001; Wood *et al.*, 2008) y otros, como nosotros, que observamos semejanzas de rendimiento en este índice entre los grupos (Shill *et al.*, 2014).

En resumen, al estudiar la atención encontramos en los diferentes estudios una alteración de la velocidad de procesamiento y en los procesos atencionales, de atención selectiva y alternante entre otras en los participantes con TE, al compararse con el grupo control.

En los test utilizados para evaluar capacidades visuoespaciales en nuestro estudio, no se observan diferencias significativas entre los dos grupos, ni en el test de orientación de líneas de Benton (Benton *et al.*, 1983), ni en el test de Hooper (Hooper,

1983). En la literatura estas funciones visoespaciales en el TE han sido evaluadas mediante test como el de reconocimiento de caras (Benton *et al.*, 1983), el test de orientación de líneas de Benton (Benton *et al.*, 1983), cubos del WAIS (Wechsler, 1997), el test de Hooper (Hooper, 1983) y la parte constructiva del test de la figura de Rey (Rey, 1959). Lombardi *et al.* (2001) no encuentran diferencias a nivel visoespacial, ni en el reconocimiento de caras ni en el test de Hooper, al igual que Tröster *et al.*, (2002). Sahin *et al.* (2006) utilizando el test de reconocimiento de caras de Benton (Benton *et al.*, 1983) y con el test de orientación de líneas (Benton *et al.*, 1983), detecta un rendimiento por debajo de lo esperado en su grupo de TE. Pero en el test de Hooper no encontramos diferencias significativas en ninguno de los estudios que lo utilizan (Lombardi *et al.*, 2001; Tröster *et al.*, 2002; Sahin *et al.*, 2006; Woods *et al.*, 2008), y en el test de orientación de líneas tampoco existen diferencias entre los grupos en el estudio de Cerasa *et al.* (2010), Passamonti *et al.* (2011) y Shill *et al.* (2014), siendo estos datos semejantes a nuestros resultados.

En las capacidades visoconstructivas medidas por la tarea de cubos del WAIS (Wechsler, 1997) los datos también son contradictorios, en dos estudios no aparece que el rendimiento de los sujetos con TE sea peor que el de los controles (Lacritz *et al.*, 2002; Sahin *et al.*, 2006), pero en el estudio de Higginson *et al.* (2008) detectan un peor rendimiento de los sujetos con TE.

Como podemos observar anteriormente, los datos sobre capacidades visoespaciales nos indican que no hay unas diferencias claras a nivel visoespacial entre el grupo de TE y el grupo control. Solo hay dos autores que encuentran diferencias (Shain *et al.*, 2006; Higginson *et al.*, 2008) y en algunos test se contradicen, por ejemplo en el test de los cubos del WAIS (Wechsler, 1997); esta prueba puede estar influida por el temblor en su realización. Además los datos más actuales con muestras más

numerosas indican esta ausencia de similitud en la actuación en tareas que valoran capacidades visuoespaciales (Shill, 2014).

Para el estudio de la memoria verbal, aplicamos una lista de palabras con una fase inicial de aprendizaje, y posteriormente recuerdo inmediato, diferido y lista de reconocimiento. En esta prueba encontramos diferencias muy sutiles entre los dos grupos (todas menores a los dos puntos, sobre 48 que es el máximo de la prueba en aprendizaje y sobre 12 que es el máximo de la prueba en los recuerdo y 24 en el reconocimiento), pero estadísticamente significativas, en las subpruebas de memoria inmediata, diferida y en el reconocimiento. Estos déficit en memoria fueron descritos previamente por varios autores que han usado listas de palabras (Lombardi *et al.* 2001; Tröster *et al.* 2002), ya fuese utilizando el test de aprendizaje verbal de California (Delis, Kramer, Kaplan, & Ober, 1987) o el test de memoria verbal de Rey (Rey, 1958). Por el contrario, otros autores no han encontrado diferencias en estas pruebas (Lacritz *et al.*, 2002; Duane & Vermilion, 2002; Woods *et al.*, 2008; Cerasa *et al.*, 2010; Shill *et al.*, 2014).

Cuando revisamos otro tipo de memoria verbal, la memoria lógica con el subtest de la escala de memoria de Wechsler (Wechsler 1997b), Tröster *et al.* (2002) y Shill *et al.* (2014) no encuentran alteración en esta subescala en sus investigaciones, pero Higginson *et al.* (2008) sí, al igual, que Benito *et al.* (2006), usando un test de memoria lógica mucho más breve (Historia del Bombero).

Los datos de los diferentes estudios en las pruebas de memoria verbal sugieren que existe una ligera alteración en este tipo de memoria en los sujetos con TE con respecto a los sujetos sanos.

En la escala de memoria visual, el test TMVB-R, encontramos que existen diferencias significativas en todos los subtest de la prueba entre el grupo de TE y el grupo control, tanto en el aprendizaje como en la memoria diferida, pero no en el

reconocimiento. En la subprueba de aprendizaje aparecen diferencias entre los dos grupos de más de ocho puntos de media. En el recuerdo diferido esta diferencia es cercana a los tres puntos, siendo relevante el tamaño de estas diferencias.

En relación a la memoria visual, Higginson *et al.* (2008) evaluaron una cohorte de 18 sujetos con TE y encontraron una alteración significativa en la escala de dibujos de la WMS (Wechsler, 1997), pero no encontraron diferencias entre los individuos con TE y los controles en la subescala de memoria de caras de la WMS (Wechsler, 1997). En cambio, en otros estudios que utilizan la reproducción visual de la WMS (Wechsler, 1997) (Lacritz *et al.*, 2002; Woods *et al.*, 2008) no se han encontrado diferencias significativas entre los grupos. Para evaluar la memoria visual, además de esta subescala de la WMS (Wechsler, 1997), se han usado test como la figura compleja de Rey (Rey, 1959) en dos estudios; en uno de ellos no se encuentran diferencias significativas entre sujetos con TE y controles (Sahin *et al.*, 2006) y en el otro sí (Duane & Vermilion, 2002). Benito *et al.* (2006) también encuentran diferencias en el test de memoria visual que aplican en su estudio, que consiste en seis láminas con objetos que el sujeto ha de recordar inmediatamente y a largo plazo.

De nuevo encontramos controversias entre los autores al analizar los resultados en memoria visual. En nuestro estudio, encontramos diferencias entre los grupos de TE y control en este tipo de memoria, pero en la revisión de la literatura esto no es tan claro. Por ello, en futuros estudios se debería profundizar más en el análisis de la memoria visual, porque muchas de las pruebas realizadas que requieren copia de dibujos puede que se vean influidas por el temblor de los pacientes. A grandes rasgos, podemos afirmar que hay una discreta alteración de la memoria visual en los sujetos con TE.

En relación con los test relacionados con el lenguaje encontramos diferencias entre los dos grupos en fluencia verbal fonética, donde los participantes con TE dicen catorce palabras menos de media, mientras que en fluencia semántica (animales) existen

diferencias muy pequeñas y no significativas entre los grupos. También se encuentran diferencias en denominación: el grupo control denomina ligeramente más (ocho palabras) que el grupo con TE. En la interpretación de semejanzas se observan también diferencias estadísticamente significativas.

La fluencia semántica y fonética se han visto alteradas en diferentes estudios (véase tabla 19). La fluencia fonética ha sido estudiada por todos los autores de la revisión (Gasparini *et al.*, 2001; Lombardi *et al.*, 2001; Tröster *et al.*, 2002; Lacritz *et al.*, 2002; Sahin *et al.*, 2006; Higginson *et al.*, 2008; Woods *et al.*, 2008; Cerasa *et al.*, 2008; Passamonti *et al.*, 2011; Shill *et al.*, 2014), y la semántica ha sido estudiada por la gran mayoría (Lombardi *et al.*, 2001; Tröster *et al.*, 2002; Benito *et al.*, 2006; Higginson *et al.*, 2008; Woods *et al.*, 2008; Cerasa *et al.*, 2010; Passamonti *et al.*, 2011; Shill *et al.*, 2014). Existen discordancias entre los autores en los resultados de estas pruebas, con autores que sí encuentran diferencias (Gasparini *et al.*, 2001; Lombardi *et al.*, 2001; Tröster *et al.*, 2002; Shain *et al.*, 2006; Benito *et al.*, 2006; Higginson *et al.*, 2008; Woods *et al.*, 2008) y otros autores que no (Lacritz *et al.*, 2002; Cerasa *et al.*, 2010; Passamonti *et al.*, 2011; Shill *et al.*, 2014).

En la denominación hay trabajos que encuentran que está disminuido el rendimiento de los sujetos con TE con respecto a los sujetos sanos de forma estadísticamente significativa (Lombardi *et al.* 2001; Tröster *et al.*, 2002; Higginson *et al.*, 2008), aunque esta alteración no es tan clara (Lacritz *et al.*, 2002; Sahin *et al.*, 2006; Woods *et al.*, 2008; Shill *et al.*, 2014).

En cuanto a la prueba de semejanzas sólo hay dos estudios que las han aplicado en su estudio, uno es el de Lombardi *et al.* (2001) que no encuentran diferencias en su muestra al comparar con datos normativos y al corregirla por el CI, mientras Higginson *et al.* (2008) sí encuentran diferencias entre los dos grupos en este subtest del WAIS.

Se observa al analizar estos test que sí existen diferencias en aspectos que evalúan lenguaje, como son en comprensión abstracta, en denominación y en fluencia, como ocurre en nuestro estudio.

En relación a las funciones ejecutivas, hemos utilizado para su evaluación test de función frontal global, el FAB, la torre de Londres (ToL) y el test de categorización de cartas de Wisconsin (WCST). Además se podrían englobar o tener en cuenta otros tests como: dígitos indirectos, FAS, semejanzas, test de *Stroop* y *Trail Making Test* (parte B menos la A). Al analizar el test de la ToL no encontramos ninguna diferencia significativa entre los grupos, en ninguna de las variables recogidas en la prueba, aunque al realizar el modelo de regresión lineal vemos que el subtest de tiempo de inicio puede explicarse por pertenecer a determinado grupo, mostrando que los sujetos con TE tienen menos capacidad de iniciación que los controles. En el rendimiento del WCST, no hay diferencias en ninguna de las variables estudiadas. En la escala de valoración global de funciones ejecutivas se encuentran unas ligeras diferencias, estadísticamente significativas, entre el grupo control y los sujetos con TE cercana a los dos puntos. También se encuentran diferencias, esta vez significativas, en los errores de la tarea *Stroop*, donde los participantes con TE cometen más errores de media que el grupo control. En memoria de trabajo, medida por dígitos indirectos, también notamos una ligera diferenciación entre los grupos, y en la evaluación de la flexibilidad cognitiva o atención alterante mediante la diferencia de tiempo en completar la parte B, menos el tiempo de la parte A del *Trail Making Test*, como vimos anteriormente.

En la evaluación global de las funciones ejecutivas con el uso de la FAB (*Frontal Assessment Battery*) (Dubois & Litvan, 2000) ha mostrado un rendimiento alterado en los participantes con TE en una serie reciente, que era el test que más se relacionaba con la alteraciones en la resonancia magnética de los sujetos con TE (Passamonti *et al.*, 2011). Estos datos son semejantes a los nuestros, demostrando que el FAB es un test

sensible para diferenciar entre los dos grupos. Este test incluye aspectos que ya hemos observado, están alterados al analizarlos por separado, como son abstracción (semejanzas) y fluencia verbal. Tareas que evalúan el control motor, como son la tarea go-no go, las espirales de Luria, la tarea puño-palma-canto de Luria, que también están incluidas en el FAB, no se han visto afectadas en el TE (Sahin *et al.*, 2006).

La memoria de trabajo ha sido evaluada específicamente por Lombardi *et al.* (2001), utilizando los dígitos inversos, letras y números del WAIS (Wechsler, 1997) y el span visual de la WMS (Wechsler, 1997b), encontrando déficit en memoria de trabajo verbal, pero en el span visual no encuentran afectación. El subtest del WAIS de matrices (Wechsler, 1997), que mide razonamiento, se ve alterado en uno de los estudios (Higginson *et al.*, 2008), pero en test como la ToL (Shallice, 1982; Culbertson, & Zillmer, 2005) (Lombardi *et al.*, 2001), o la torre de Hanoi (Borys, Spitz, & Dorans, 1982) (Gasparini *et al.*, 2001), que evalúan planificación está dentro de un rango de normalidad.

Hay autores que recogen en sus artículos que hay diferencias entre los sujetos con TE y el grupo control en el número de categorías terminadas, número de errores y número de perseveraciones del test de categorización WSCT (Gasparini *et al.*, 2001; Lombardi *et al.*, 2001; Lacritz *et al.*, 2002; Duane & Vermilion, 2002). Sin embargo, Tröster *et al.* (2002), al igual que nosotros, no encuentran diferencias significativas entre los dos grupos al comparar los sujetos con TE y sus datos normativos. Sahin *et al.* (2006) tampoco encuentra semejanzas entre sus participantes con TE y su grupos control, al igual que Passamonti *et al.* (2011). Los datos sobre el WSCT son contradictorios, en nuestra muestra este test resultó complejo de realizar para la mayoría de los participantes fueran enfermos o sanos, especialmente a los sujetos más mayores, y menos de un 50% de nuestra muestra comprendió parte de la realización del test.

Los datos de nuestro estudio y de la bibliografía indican que hay diferencias en el rendimiento cognitivo entre los pacientes con TE y los sujetos sanos. Estas diferencias suelen ser subclínicas como remarcan algunos autores (Gasparini *et al.*, 2001). En el anexo 6 de este trabajo se comparan las puntuaciones de los diferentes grupos estudiados con los datos normativos de la población española (proyecto NEURONORMA), encontrando que las alteraciones cognitivas detectadas en el TE rara vez son inferiores a 1,5 desviaciones estándar respecto a la media. Por tanto, podemos concluir que los pacientes con TE presentan cambios cognitivos en diferentes tareas neuropsicológicas, pero que en general no son relevantes a nivel clínico. No obstante, algunos autores han encontrado en determinadas tareas que sujetos con ET rinden una o dos desviaciones por debajo de la media cuando lo comparan con los datos normativos (Tröster *et al.*, 2002; Lacritz *et al.*, 2002).

Los datos recogidos indican que de modo sutil, los sujetos con TE muestran un perfil de alteración cognitiva de tipo fronto-subcortical, con un rendimiento bajo en funciones atencionales y ejecutivas (fluencia verbal, abstracción, flexibilidad cognitiva), problemas en memoria y en lenguaje. Este perfil unido a los estudios anatomopatológicos que han encontrado alteraciones en el cerebelo (Louis *et al.*, 2005; Louis & Vonsattel, 2008; Louis *et al.*, 2007; Louis, 2010; Benito-León *et al.*, 2009; Jenkins *et al.*, 1993; Wills *et al.*, 1995; Louis, 2010b) y los estudios de neuroimagen que demuestran anomalías funcionales, metabólicas y estructurales en la misma estructura (Wills *et al.*, 1994; Bucher *et al.*, 1997; Pagan *et al.*, 2003; Klein *et al.*, 2011; Benito-León *et al.*, 2009; Cerasa *et al.*, 2009), podría indicar que hay una alteración cerebelosa que está influyendo a nivel cognitivo en los sujetos con TE. Existe amplia información de la implicación del cerebelo en tareas no motoras (Allen, Buxton, Wong & Courchesne, 1997; Fiez & Raichle, 1997), y en estudios de conducta (Schmahmann, 1996), demostrando la importancia del cerebelo en el procesamiento cognitivo y de la

emoción. Por todo esto, ciertos autores han asociado este perfil cognitivo a alteraciones de circuitos cortico-cerebelosos (Lombardi *et al.*, 2001; Tröster *et al.*, 2002). Passamonti *et al.* (2011) compararon sujetos control con pacientes de TE en una tarea de memoria de trabajo en resonancia magnética funcional, observando diferencias significativas en los dos grupos en la activación de los lóbulos I y VI del cerebelo izquierdo y del circuito de control ejecutivo (cortex prefrontal dorsolateral, lóbulo parietal inferior y tálamo), y se ha relacionado estas áreas con el cortex frontal motor (Neely *et al.*, 2014; Buijink *et al.*, 2015). Con estos datos se ha asociado la alteración cognitiva de los sujetos con TE con el síndrome cognitivo-afectivo cerebeloso descrito en lesiones cerebelosas (Schmahmann & Sherman, 1998). Este síndrome incluye alteraciones en función ejecutiva (planificación, *set-shifting*, razonamiento abstracto, fluencia verbal y memoria de trabajo), frecuentes perseveraciones e inatención, desorganización espacial y alteración de memoria visual, y dificultades en la producción del lenguaje, incluyendo disprosodia, agramatismo y anomia leve (Schmahmann & Sherman, 1998; Grafman, Litvan, Massaquoi & Stewart, 1992; Fiez, 1992; Appollonio, Grafman, Schwartz, Massaquoi & Hallet, 1993; Rapoport, van Reekum & Mayberg, 2000). Aspectos que se asemejan a los patrones encontrados en nuestro estudio, pero que necesitan de futuros estudios comparativos entre sujetos con TE y sujetos con daño en el cerebelo, en especial, si este daño es consecuencia de consumo crónico de alcohol o de otros tóxicos (Desmond, Chen, DeRosa, Pryor, Pfefferbaum & Sullivan, 2003), porque hay áreas del cerebelo que se afectan de forma similar que los sujetos con TE (Passamonti *et al.*, 2011).

HIPÓTESIS 2.

Si el temblor esencial y la enfermedad de Parkinson comparten características del funcionamiento cognitivo, entonces ambos grupos mostrarán un rendimiento cognitivo semejante en las pruebas de evaluación neuropsicológica.

Esta hipótesis también se confirma en nuestro estudio. En los resultados no encontramos diferencias estadísticamente significativas en ninguno de las pruebas cognitivas realizadas entre los sujetos con TE y los sujetos con EP. Estos resultados se confirman en sencillos estudios como el de Frisina *et al.* (2009) donde sólo comparan las dos enfermedades con el test MMSE (Folstein *et al.*, 1975) y en la realización de actividades de la vida diaria; los sujetos con EP puntúan mejor en el MMSE pero porque los TE son mayores en edad y no se ha tenido en cuenta la presencia de demencia. O como en otro estudio, de Sengul *et al.* (2014), quienes utilizaron para la comparación una versión turca del test MOCA (*The Montreal Cognitive Assessment*) (Nasreddine *et al.*, 2005.). No encontraron tampoco diferencias, ni en la puntuación global, ni en ninguna de las partes del test (atención y memoria, entre otras). También hay estudios elaborados con una batería neuropsicológica más amplia que tampoco han encontrado diferencias entre las dos enfermedades a nivel cognitivo (Higginson *et al.*, 2008; Ozen Barut *et al.*, 2013).

Al analizar con más detalle nuestros datos encontramos que, a pesar de no ser estadísticamente significativas, si nos parecen relevantes las diferencias que observamos entre los grupos en algunos tests. Por ejemplo, los sujetos con EP rinden peor que los participantes con TE en pruebas como el *Trail Making Test* en su parte A y B, o en el índice de interferencia del *Stroop*, donde además cometen más errores. También los sujetos con EP rinden peor, de forma no significativa, en el test de Hooper y en el tiempo de ejecución total de la torre de Londres, donde los participantes con EP son

más lentos. Destacar que el rendimiento en estas pruebas en el análisis de varianza con el posterior análisis post-hoc, los sujetos con EP son significativamente diferentes al grupo control, mientras que los sujetos con TE no lo son.

Los sujetos con TE puntúan por debajo de los participantes con EP, pero de forma no significativa, en la prueba de fluencia verbal, y cometen más perseveraciones en el test de clasificación de cartas de Wisconsin.

Como ya hemos comentado, no hemos encontrado diferencias estadísticamente significativas en el rendimiento cognitivo de los pacientes con TE y EP, pero en la literatura hayamos que otros autores sí han encontrado diferencias significativas. En general, esto ocurre en pocos test al comparar la enorme batería de pruebas que administran, como en el estudio de Gasparini *et al.* (2001), que tenía como objetivo estudiar el perfil fronto-subcortical de los pacientes de TE. Para ello, seleccionaron dos grupos de TE, uno con antecedentes familiares de TE y otro con antecedentes familiares de EP, que fueron comparados con controles sanos y con un grupo de EP idiopática. Encontraron que los sujetos con TE, tanto con antecedentes familiares de esta enfermedad como con antencedentes de EP, rinden mejor que los sujetos con EP. Los enfermos con TE familiar rendían mejor que los sujetos con EP en el número de errores y perseveraciones del WCST (Heaton *et al.*, 1993), en el TMT (Partington & Leiter, 1949) y en el FAS (Benton & Hamsher, 1976). Los sujetos con TE con antecedentes de EP púntuan muy parecido a los EP, excepto en el TMT (Partington & Leiter, 1949), donde su puntuación se asemeja más a los TE familiares. En la inhibición del *Stroop* (Stroop, 1935) y en el test de la ToL (Shallice, 1982), no se encontraron diferencias entre los grupos. Lombardi *et al.* (2001) también estudiaron a pacientes con TE con severidad de moderada a grave y los compararon con sujetos con EP, encontrando que los participantes con TE puntuaban peor que los sujetos con EP en fluencia verbal, dígitos y subtest de letras y números, mientras que los sujetos con EP puntuaban peor

que los pacientes con TE en el reconocimiento de caras. En los demás test rendían muy parecido las dos enfermedades. En 2002, Lacritz *et al.* compararon las puntuaciones de pacientes con TE y con EP con sus datos normativos, observando que los pacientes con TE puntúan por debajo de una desviación de la media en categorías del WSCT (Heaton *et al.*, 1993), en el test de fluencias de figuras de Ruff (Ruff, 1988) y en una versión del *Stroop*; mientras que los participantes con EP mostraban más problemas en aprendizaje verbal, animales y cubos. El último estudio realizado donde se comparan sujetos con TE y EP es el de Benguer *et al.* (2014), que realizan un estudio con el objetivo de validar la batería NABCAT, *Neuropsychological Assessment Battery Categories Test* (Stern & White, 2003). Para ello pasan paralelamente una batería de test para hacer comparaciones con esta prueba de funciones ejecutivas. En sus resultados encuentran que los individuos con EP puntúan significativamente por debajo de los sujetos con TE en memoria verbal medida por la CVLT-II (Delis, Kramer, Kaplan, & Ober, 1987). También en el NABCAT (Stern & White, 2003) los sujetos con EP puntúan peor.

Como se observa en todos los estudios, las diferencias en el rendimiento cognitivo entre las dos enfermedades son muy pequeñas y los datos contradictorios. Se han encontrado diferencias en fluencia verbal (FAS, Benton & Hamsher, 1976) pero Gasparini *et al.* (2001) encuentran, al igual que nosotros, que los sujetos con TE puntúan mejor que los sujetos con EP. En cambio, Lombardi *et al.* (2001) encuentran lo contrario. Lo mismo ocurre con las perseveraciones del WSCT, que en nuestro estudio comete más perseveraciones el grupo de TE y en el de Gasparini *et al.* (2001) se haya que el grupo de EP es el que realiza más perseveraciones. Benguer *et al.* (2014) es el único que encuentra diferencias en memoria verbal, y los demás autores no lo encontramos (Gasparini *et al.*, 2001; Lombardi *et al.*, 2001; Lacritz *et al.*, 2002; Higginson *et al.*, 2008; Ozen Barut *et al.*, 2013).

Existen puntos en común entre los diferentes estudios, como el peor rendimiento en el *Trail Making Test* y en interferencia del *Stroop* por parte del grupo de EP que hemos encontrado en nuestro estudio, y que se observa también en el de Gasparini *et al.* (2001). En capacidades visuespaciales, medido por el reconocimiento de caras en Lombardi (2001), y por nosotros en el test de Hooper, ambos grupos observamos que los sujetos con EP rinden peor.

Estas leves diferencias entre las dos enfermedades, indican que podría haber similitudes entre ellas. A nivel anatomopatológico, se han encontrado que de un 8 a un 24% de los sujetos con TE presentaban cuerpos de Lewy en el locus coeruleus. Este hallazgo podría sugerir un proceso degenerativo similar al que ocurre en los pacientes con EP y otros parkinsonismos (Louis *et al.*, 2007; Erickson-Davis *et al.*, 2010; Kuo *et al.*, 2010; Louis, 2010a). Sin embargo, el número de sujetos con TE que presenta cuerpos de Lewy es bajo, y además puede que estén dentro del grupo de error de diagnóstico de EP (Labiano-Fontcuberta & Benito-León, 2012).

Independientemente de las posibles alteraciones anatomopatológicas, diversos estudios de neuroimagen estructural y funcional apoyan la hipótesis de la afectación del cerebelo como mecanismo fisiopatológico fundamental en el TE, afectando esta alteración al circuito córtico-tálamo-cerebelo (Louis 2007; Shill *et al.*, 2008; Erikson-Davis *et al.*, 2010). Serían estas alteraciones de las conexiones tálamo-corticales las que explicarían que tanto la EP como el TE tengan ciertas similitudes en su perfil de rendimiento cognitivo. Las alteraciones cognitivas en la EP se explicarían en parte por la disfunción del circuito cortico-talámico-estriatal (Hackern, 2012). Por lo tanto, como se ve en la gráfica 14 (versionada de Schroll *et al.*, 2015), ambos circuitos están relacionados a través del tálamo y ambas enfermedades pueden estar modificando de forma similar al rendimiento cognitivo, aunque los circuitos afectados no sean idénticos (Benger *et al.*, 2014). Esta intercorrelación de circuitos también explicarían la posible

influencia de los ganglios basales en el TE (Higginson *et al.*, 2008; LaRoia & Louis, 2011), aunque también se ha demostrado que existen conexiones desde el núcleo dentado del cerebelo hasta el estriado y el globo pálido externo, que indican que alteraciones en el cerebelo pueden afectar a los ganglios basales (Hoshi, Tremblay, Feger, Carras & Strick, 2005).

Lacritz *et al.* (2002) en su artículo plantean el papel del tálamo y defienden que esta estructura interviene en la memoria, función ejecutiva y aspectos del lenguaje (Van der Werf, Witter, Uylings & Jolles, 2000). Además se ha descrito que la estimulación talámica en los sujetos con TE produce disminución en fluencia verbal y mejora la atención, visuopercepción y memoria (Tröster *et al.*, 1999). Lacritz *et al.* (2002) también teorizan que, al ser los patrones cognitivos entre las dos enfermedades tan similares, puede que se traten de procesos homogéneos. Esto es defendido por otros autores, y contribuiría a explicar la predisposición de algunos sujetos con TE a sufrir EP (Higginson *et al.*, 2008), y al mayor número de sujetos con EP en familias con miembros afectados de TE (LaRoia & Louis, 2011; Labiano-Fontcuberta, & Benito-León, 2012).

Gráfica 14. Relaciones del tálamo con otras estructuras cerebrales.

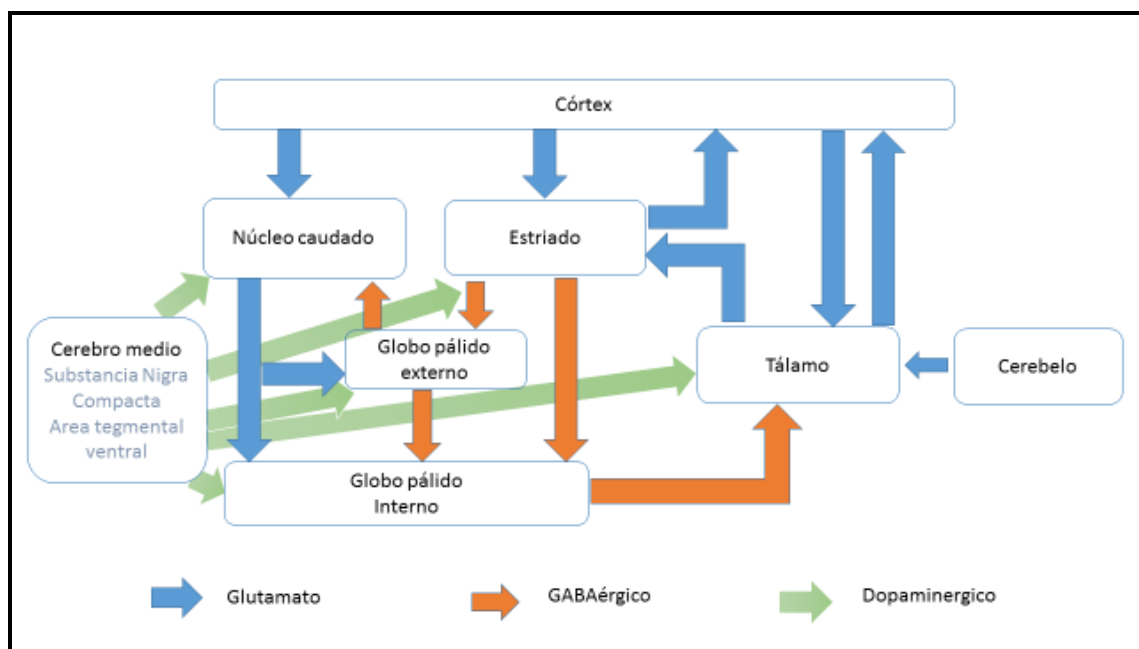


Gráfico Versionado de Schroll et al. (2015).

HIPÓTESIS 3.

Si el temblor esencial y la enfermedad de Parkinson comparten rasgos de alteraciones emocionales y de la personalidad, entonces ambos grupos mostrarán un perfil de personalidad y síntomas depresivos similares, pero diferentes al grupo control.

En los resultados del estudio no encontramos diferencias de puntuaciones en el test de depresión-ansiedad de Hamilton entre ninguno de los grupos evaluados. El grupo de TE es el que puntúa más alto, pero de forma no significativa. Por tanto, en la variable ansiedad y depresión medida por el test de Hamilton no se cumpliría la hipótesis. Pero al analizar los resultados del PAI sí se observa que los sujetos control puntúan de forma diferente a las otras dos entidades en las variables de personalidad.

Otros autores han empleado diferentes formas de evaluar depresión y ansiedad en sus estudios que comparan TE con grupo control. Benito *et al.*, 2006 encuentran en su muestra que existen un 13% más de sujetos con depresión en su grupo de TE que en el grupo control. En el estudio de Sinoff *et al.* (2014), un 25% de los 52 sujetos con TE estudiados muestran ansiedad evaluada por una escala breve de ansiedad (Sinoff, Ore, Zlotogorsky & Tamir, 1999), y un 17,9% presenta depresión en la escala de Zung (Tucker, Ogle, Davison, & Eilenberg, 1987). Duane *et al.* (2002) encuentran que un 31% de su muestra de 55 TE mostraba depresión evaluada con el test de Hamilton y un 7% mostraban ansiedad medida por el índice de ansiedad de Spielberger (Spielberger, 1989). Wood *et al.* (2008) tenían un 22 % de sujetos con historia de depresión entre sus 45 sujetos con TE. Lucas *et al.* (2000) y Fields *et al.* (2003) observaron que los sujetos con TE mejoraban su estado de ánimo después de la estimulación cerebral profunda, al contrario de lo que ocurre en sujetos con EP. Mientras Sahin *et al.* (2006) no

encuentran diferencias en su población joven con la escala de depresión de Hamilton entre los sujetos con TE y los controles, al igual que Cerasa *et al.* (2010) y Pasamonti *et al.* (2011), quienes no observaron diferencias en su muestra ni en depresión con la escala de depresión de Beck (Beck & Steer, 1987), ni en ansiedad con la escala de ansiedad de Hamilton (Hamilton, 1960).

En otro estudio se compararon los síntomas de depresión que presentaban los sujetos con TE y sujetos controles con depresión diagnosticada, descubriendo que los sujetos con TE puntuaban más alto en dificultades de concentración. Esto puede asociarse al rendimiento cognitivo más bajo que hemos encontrado en pacientes con temblor, y en la pérdida de energía que perciben sufrir (Li *et al.*, 2011).

Al comparar en sintomatología depresiva a los sujetos con TE y con EP, Lombardi *et al.* (2001) encontraron que los sujetos con TE y EP puntuaban por debajo de lo esperado según su edad en la escala de depresión geriátrica (Brink *et al.*, 1982) con respecto al grupo control, pero no existían diferencias significativas entre las dos enfermedades; estos resultados coinciden con los del estudio de Miller *et al.* (2007). Mientras Lacritz *et al.* (2002) encuentran que los sujetos con EP están más deprimidos evaluándoles con la escala de depresión de Beck (Beck & Steer, 1987). Higginson *et al.* (2008) tampoco encuentran diferencias entre los grupos, sólo nueve sujetos que cumplían criterios de depresión del DSM-IV-TR (American Psychiatric Association & American Psychiatric Association Task Force on DSM-IV, 2000).

Al utilizar como instrumento el PAI, para evaluar los rasgos de personalidad, se observa que, en los dominios que evalúan depresión, los sujetos con TE y EP puntúan significativamente más alto que los controles. Lo mismo ocurre en quejas somáticas que se diferenciaban hasta 5 puntos en ambos dominios. Pero no existen diferencias entre las dos enfermedades en estos dominios. Los sujetos con TE puntúan también más que los controles en ansiedad.

Estos datos y los resultados del test Hamilton nos indican que las personas con EP y TE muestran, ligeramente, más síntomas depresivos y ansiosos que los controles. En nuestra muestra el grupo de TE es el que más rasgos de ansiedad y depresión muestra. En cambio en otros estudios han encontrado que son los pacientes con EP son los que puntúan más en dominios de ansiedad como en el de Giorelli *et al.* (2014) o en depresión como el de Lacritz *et al.* (2002). Duane *et al.* (2002) utilizando el inventario de personalidad multifásico de Minesota (MMPI) (Hathaway & McKinley, 1940), observan entre los sujetos con TE un porcentaje de depresión de un 49% y de ansiedad de un 55%. Chatterjee *et al.* (2004) encuentran también puntuaciones de ansiedad más elevadas en los participantes con TE que en los controles, analizando la personalidad a través del *Tridimensional Personality Questionnaire* (Cloninger, Przybeck & Svrakic, 1991). Los resultados fueron que en la medida de “evitación del daño” era más alta la puntuación en los sujetos con TE que en los controles, mientras que en el resto de escalas no había diferencias. Las personas que puntúan alto en “evitación del daño” se consideran pesimistas, tímidas, temerosas, ansiosas y de alta fatigabilidad. Existen estudios que describen que las personas con TE sufren más enfermedades psiquiátricas, incluyendo desórdenes del humor, ansiedad y alteraciones de personalidad (Schneier, Barnes, Albert & Louis, 2001; Ozel-Kizil, Akbostanci, Ozguven & Atbasoglu, 2008; Lorenz, Poremba, Papengut, Schreiber & Deuschl, 2011; Fabbrini *et al.*, 2012).

En relación a la ansiedad y a la depresión, estas sintomatologías se retroalimentan en el TE, ya que esta entidad está fuertemente influida por el componente ambiental y los factores emocionales, y así empeora con el estrés, la fatiga o en situaciones sociales (Bain *et al.*, 1993). Y a su vez, el temblor puede funcionar como un estímulo incondicionado: el sujeto percibe que tiembla en determinada situación y esto potencia el temblor. Este temblor también puede evocar otras respuestas como un aumento del *arousal* emocional, respuestas verbales, conductas de evitación e incremento de la

autoobservación y conciencia. Posteriormente, se puede producir una sobregeneralización conductual del problema, con el desarrollo de miedos y conductas de evitación, como fobias sociales secundarias al problema del temblor (Lundervold, 1997). Según el modelo de Lundervold y Poppen (1995) (véase gráfica 15) esto es lo que ocurre: el propio temblor sirve como retroalimentación para la ansiedad, y ésta a su vez se retroalimenta con miedos y fobia, y la aparición temprana y en mayor amplitud del temblor (Lundervold y Poppen, 2004). Estos autores hipotetizan el origen del temblor en una disfunción del sistema central, particularmente del tálamo (Elble Y Koller, 1990; Lundervold y Poppen, 2004), viéndose implicado otra vez el circuito cortico-tálamo-cerebeloso.

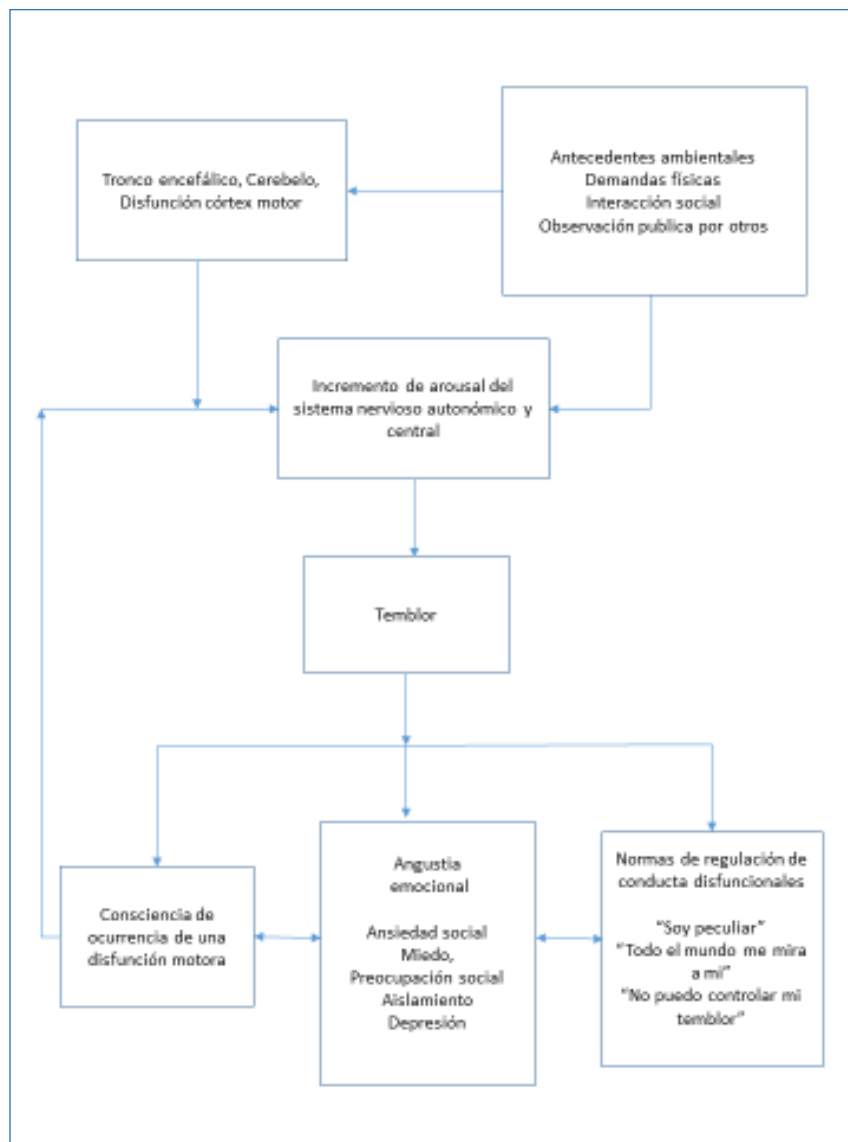
Este efecto de retroalimentación del temblor es más probable en esta enfermedad o en la EP con un componente de temblor alto, porque el temblor es un rasgo muy visible a otras personas; mientras que otros rasgos de la EP (bradicinesia, hipomimia) pueden pasar más desapercibidos, especialmente en fases iniciales como es el caso de los sujetos de esta muestra.

Al continuar analizando el PAI observamos diferencias significativas en el dominio de trastorno límite entre los sujetos con TE y EP. En este dominio, el grupo de EP es el que puntúa más bajo y el grupo de TE el más alto, dejando al grupo control en una posición intermedia. Ninguno de los participantes del estudio puntúa en este dominio de forma patológica, por tanto son todos sujetos emocionalmente estables y con relaciones sólidas (Morey, 2007). Pero sí puede marcar una mayor tendencia a presentar determinados rasgos característicos de este dominio en los sujetos con TE que en los otros dos grupos, como escaso control emocional y de la ira, confusión en torno a temas relativos a la identidad y valores propios, relaciones intensas con los demás, a veces combativas e impulsivas (Morey, 2007). Esta puntuación un poco más alta en los sujetos con TE en esta escala y en todas las demás, puede ir asociada con su problema

motor y la ansiedad anteriormente referida. La ansiedad y la falta de control sobre el problema pueden llevar a cierta inestabilidad en otros aspectos de la personalidad de este grupo de enfermos.

Otros estudios sobre personalidad que comparan a sujetos con TE y EP detectaron una personalidad premórbida parecida, con análogos síntomas psiquiátricos, como en nuestro estudio. Las dos entidades puntuaban similar en depresión, introversión, rigidez y rasgos solitarios (Poewe *et al.*, 1990).

Gráfico 15. Modelo analítico conductual del TE, alteración física y psico-social. (Lundervold y Poppen, 1995).



6.3. LIMITACIONES Y FORTALEZAS DEL ESTUDIO.

6.3.1 Fortalezas

Uno de los puntos fuertes del estudio es que posee una muestra muy homogénea entre los tres grupos; ajustada por edad, sexo, nivel educativo y por afectación de enfermedades. Además, es una de las muestras de más tamaño de la literatura (Tröster *et al.*, 2002; Duane *et al.*, Benito-León *et al.*, 2006; Shill *et al.*, 2014; Wood *et al.*, 2008).

Nuestro estudio cuenta con un grupo control, lo que también es difícil de observar en la literatura (Gasparini *et al.*, 2001; Sahin *et al.*, 2006; Benito-León *et al.*, 2006; Higginson *et al.*, 2008; Cerasa *et al.*, 2010; Passamonti *et al.*, 2011; Shill *et al.*, 2014).

Otro punto fuerte es la recogida de forma extensa de datos médicos. La batería neuropsicológica es amplia y completa, con la mayoría de los test validados en nuestro medio (ver en el anexo 3).

El diagnóstico es realizado por un neurólogo experto en trastornos del movimiento, lo que evita sesgos inter-evaluadores, y la evaluación neuropsicológica también fue realizada por la misma persona, por lo que aplicó de forma similar en todos los casos.

6.3.2 Limitaciones.

A pesar de ser uno de los tamaños muestrales más grandes, sigue resultando pequeño para hacer una extrapolación clara de los datos.

Además la serie es clínica, y por lo tanto hay un sesgo de selección al incluir únicamente a sujetos que acudían a las consultas de Neurología. Tras analizar las características clínicas de los pacientes con TE y el número de medicamentos que toman, creemos que esta muestra es representativa de las personas con TE moderado o grave que acuden a las consultas de neurología general o a unidades de trastornos del

movimiento. Al no tratarse de un estudio poblacional, es posible que los resultados no se puedan extrapolar a las personas con temblor esencial leve, que a menudo no buscan atención médica y pueden estar infrarrepresentados en nuestra muestra.

Los participantes eran únicamente sujetos mayores de 40 años, dejando a la muestra de sujetos con TE de inicio joven sin estudiar. Puesto que pueden existir diferencias entre estos dos grupos de pacientes (Sahin *et al.*, 2006), nuestros resultados pueden no ser aplicables a las personas con TE de inicio juvenil.

El temblor en la mano derecha de algunos pacientes ha podido interferir en el rendimiento de algunas tareas, como en los dibujos del BVM-R, en la clave de números, en la torre de Londres o en el *Trail Making Test*, entre otras. El enlentecimiento en los sujetos con EP puede influir en los datos también, además del temblor.

Los sujetos con TE muestran más años de evolución que los sujetos con EP. Se desconoce como esto puede influir en la realización de las pruebas neuropsicológicas, aunque esta variable no se correlacionó significativamente con ninguno de los test.

La evaluadora no pudo ser ciega por el fenotipo de las enfermedades, ya que en muchos casos se hacía evidente qué tipo de paciente era el evaluado, y los controles mostraban claras diferencias. Esto ha podido influir en la evaluación, aunque se intentó contrarrestar con la experiencia de la evaluadora que aplicaba las pruebas de forma homogénea.

6.4 FUTURAS LINEAS DE INVESTIGACIÓN.

Con este estudio, nos han surgido preguntas para intentar conocer mejor el perfil cognitivo de los pacientes con TE. Entre ellas se pueden destacar las siguientes.

Se necesita evaluar con más profundidad el componente procedimental o implícito de estos pacientes, ya que sólo hay un estudio sobre el tema (Kronenbuerger *et al.*,

2007), y aunque nosotros hemos utilizado el test de la torres de Londres son necesarias pruebas más específicas.

Como se observa en el anexo 6 las alteraciones de los sujetos con TE son de tipo subclínicas en la mayorías de las pruebas. Esto indica, o bien que las alteraciones presentes en los sujetos con TE son leves por naturaleza, o que al verse alterado el cerebelo, que se ha comprobado tiene un papel regulador en las vías de competencia cognitiva (Dosenbach *et al.*, 2008), las consecuencias se perciben mitigadas, por eso la necesidad de comparar pacientes con TE con otros sujetos con alteraciones cerebelosas, como se ha comentado anteriormente. Además se observa que existen muchas semejanzas a nivel cognitivo entre los pacientes con EP y con TE. Puede que esto también sea generalizable a otras enfermedades que afecten a estructuras como el tálamo y los ganglios de la base.

La muestra utilizada es de sujetos mayores de 40 años, por lo que no se ha podido estudiar los sujetos con TE de comienzo joven. Muchos autores han comenzado a diferenciar los sujetos con TE de origen desconocido que ocurren a cualquier edad, de los sujetos con TE asociaciados a la edad, y que son los que posiblemente vayan unidos a un proceso degenerativo y a una alteración de las funciones cognitivas (Deuschl, Petersen, Lorenz & Cristensen, 2015). Estas diferencias quizás también explicarían la aparición de cuerpos de Lewy o de alteración cerebelosa en algunos pacientes (Louis *et al.*, 2007). Necesitaríamos una muestra mayor de base poblacional que permita diferenciar subgrupos de pacientes con TE, y comprobar si existen o no diferencias cognitivas entre ellos.

Sería aconsejable evaluar la calidad de vida en estos pacientes y estudiar la repercusión que tiene su rendimiento cognitivo en su funcionalidad diaria. Esto ha sido estudiado en otros trabajos, pero no utilizando una batería neuropsicológica tan completa.

Sería adecuado el realizar un seguimiento de estos pacientes para ver su evolución y evaluar la teoría de la neurodegeneración en esta enfermedad (Labiano-Fontcuberta & Benito-León, 2012). Está claro que las diferencias entre estos sujetos son pequeñas a nivel cognitivo con respecto a los sujetos sanos, pero existen y es necesario saber si aumentan con el tiempo o no, para determinar su verdadera gravedad.

Como hemos comentado, los estudios sobre cognición realizados hasta la actualidad en el TE tienen numerosas limitaciones que impiden la generalización de sus conclusiones. Por este motivo, en el propósito de este trabajo ha sido realizar un estudio neuropsicológico riguroso en pacientes con temblor esencial, comparando el rendimiento con sujetos control y con pacientes con EP.

CAPÍTULO VII

CONCLUSIONES

La primera conclusión que obtenemos del presente estudio, es que los pacientes con TE muestran un rendimiento ligeramente más bajo que los sujetos normales, en dominios cognitivos como atención, memoria, denominación y en funciones ejecutivas. Muestran un perfil de alteración fronto-subcortical.

Una segunda conclusión sería que los sujetos con TE muestran un perfil cognitivo parecido a los sujetos con EP inicial, indicando que estas dos enfermedades podrían estar interrelacionadas, ya sea por que son parte de un grupo homogéneo de enfermedades, o porque comparten estructuras comunes de afectación, como puede ser el tálamo y los ganglios de la base.

La última conclusión es que las personas con TE y EP muestran rasgos parecidos de personalidad y de sintomatología depresiva, y que ésta es diferente a la encontrada en los sujetos sanos. El que las personas con TE muestren más sintomatología ansiosa podría estar relacionado con los circuitos de retroalimentación que el temblor produce, como consecuencia de la autoobservación de los sujetos en el ambiente que les rodea, y de las dificultades que el temblor produce en la realización de actividades cotidianas.

CAPÍTULO VIII

BIBLIOGRAFÍA

Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J.P., Lolk, A. & Kragh-Sørensen, P. (2003). Prevalence and characteristics of dementia in Parkinson disease: an 8-year prospective study. *Archives of Neurology*, 60 (3), 387-392.

Aarsland, D., Andersen, K., Larsen, J.P., Lolk, A., Nielsen, H. & Kragh-Sørensen, P. (2001). Risk of dementia in Parkinson's disease: a communitybased, prospective study. *Neurology*, 56 (6), 730-736.

Aarsland, D., Bronnick, K., Ehrt, U., De Deyn, P.P., Tekin, S., Emre, M. & Cummings, J.L. (2007). Neuropsychiatric symptoms in the patients with PD and dementia: Frequency, profile and associated caregiver stress. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 78(1), 36-42.

Aarsland, D., Kvaløy, J.T., Andersen, K., Larsen, J.P., Tang, M.X., Lolk, A., Kragh-Sørensen, P. & Marder, K. (2007). The effect of age of onset of PD on risk of dementia. *Journal of Neurology*, 254(1), 38-45.

Aarsland, D., Larsen, J.P., Karlsen, K., Lim, N.G. & Tandberg, E. (1999) "Mental symptoms in Parkinson's disease are important contributors to caregiver distress". *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 14(10), 866-874.

Aarsland, D., Larsen, J.P., Lim, N.G., Janvin, C., Karlsen, K., Tandberg, E. & Cumming, J.L. (1999). Range of neuropsychiatric disturbances in patient with Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 67(4), 492-496.

Aarsland, D., Larsen, J.P., Tandberg, E. & Laake, K. (2000). Predictor of nursing home placement in Parkinson's disease: a population-based, prospective study. *Journal of the American Geriatrics Society*, 48(8), 938-942.

Aarsland, D., Litvan, I., Salmon, D., Galasko, D., Wentzel-Larsen, T. & Larsen, J.P. (2003). Performance on the dementia rating scale in Parkinson's disease with dementia and dementia with Lewy bodies: comparison with progressive supranuclear palsy and Alzheimer's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 74(9), 1215-1220.

Aarsland, D., Zaccai, J. & Brayne, C. (2005). A systematic review of prevalence studies of dementia in Parkinson's disease. *Movement Disorders Journal*, 20 (10), 1255-1263.

Agnew, A., Frucht, S.J. & Louis, E.D. (2012). Supine head tremor: a clinical comparison of essential tremor and spasmodic torticollis patients. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 83 (2), 179-181.

Allen, G., Buxton, R., Wong, E., & Courchesne, E. (1997). Attentional activation of the cerebellum independent of motor involvement. *Science*, 275 (5308), 1940-1943.

Alves, G., Brønnick, K., Aarsland, D., Blennow, K., Zetterberg, H., Ballard, C., Kurz, M.W., Andreasson, U., Tysnes, O.B., Larsen, J.P. & Mulugeta, E. (2010). CSF amyloid- β and tau proteins, and cognitive performance, in early and untreated Parkinson's disease: the Norwegian ParkWest study. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 81(10), 1080-1086.

American Psychiatric Association & American Psychiatric Association Task Force on DSM-IV. (2000). *Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR* (4th ed., text rev.). Washington, DC:American Psychiatric Association.

Appollonio, I.M., Grafman, J., Schwartz, W., Massaquoi, S. & Hallet, M. (1993). Memory in patients with cerebellar degeneration. *Neurology*, 43 (8),1536–1544.

Army Individual Test Battery. (1944). Manual of Directions and Scoring. Washington: D.C. War Department, Adjutant General's Office.

Asnis, G. (1977). Parkinson's disease, depression, and ECT: a review and case study. *The American Journal of Psychiatry*, 134(2),191-195.

Bagepally, B.S., Bhatt, M.D., Chandran, V., Saini, J., Bharath, R.D., Vasudev, M.K., Prasad, C., Yadav, R. & Pal, P.K. (2012). Decrease in cerebral and cerebellar gray matter in essential tremor: a voxel-based morphometric analysis under 3 T MRI. *Journal of Neuroimaging*, 22(3), 275–278.

Bain, P.G., Findley, L.J., Atchinson, P., Behari, M., Vidaihet, M., Gresty, M., Rothwell J.C., Thompson, P.D., & Marsden, C.D. (1993). Assessing tremor severity. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*,56(8), 868–873.

Baker, K.G., Harding, A.J., Halliday, G.M., Kril, J.J., & Harper, C.G. (1999). Neuronal loss in functional zones of the cerebellum of chronic alcoholics with and without Wernicke's encephalopathy. *Neuroscience*, 91(2), 429–438.

Baldereschi, M., Meneghini, F., Quiroga, P., Alcala, C., Mamo, J., Gabriel, R., & Muscat, P. (1994).Cognitive versus functional screening for dementia across different countries: cross-cultural validation of the Mini-Mental State Examination and the Pfeffer functional activities questionnaire against the standardized clinical diagnosis of dementia. *Neurology*, 44;A365.

Ballard, C.G, Aarsland, D., McKeith, I., O'Brien, J., Gray, A., Cormack, F., Burn, D., Cassidy, T., Starfeldt, R., Larsen, J.P., Brown, R., & Tovee, M. (2002). Fluctuations in attention: PD dementia vs DLB with parkinsonism. *Neurology*, 59 (11), 1714-1720.

Barbeau, A., & Roy, M. (1984). Familial subsets in idiopathic Parkinson's disease. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 11(1), 144–150.

Barone, P., Antonini, A., Colosimo, C., Marconi, R., Morgante, L., Avarello, T.P., Bottacchi, E., Cannas, A., Ceravolo, G., Ceravolo, R., Cicarelli, G., Gaglio, R.M., Giglia, R.M., Iemolo, F., Manfredi, M., Meco, G., Nicoletti, A., Pederzoli, M., Petrone, A., Pisani, A., Pontieri, F.E., Quatrone, R., Ramat, S., Scala, R., Volpe, G., Zappulla, S., Bentivoglio, A.R., Stocchi, F., Trianni, G., Dotto, P.D, & PRIAMO study group. (2009). The PRIAMO study: A multicenter assessment of nonmotor symptoms and their impact on quality of life in Parkinson's disease. *Movement Disorders Journal*,24(11),1641-1649.

Battersby, W.S., Bender, M.B., Pollack, M., & Kahn, R.L. (1956). Unilateral spatial agnosia (inattention) in patients with cerebral lesions. *Brain*, 79(1),68-93.

- Baumann, C.R. (2012). Epidemiology, diagnosis and differential diagnosis in Parkinson's disease tremor. *Parkinsonism and Related Disorders*, 18(1),S90–92.
- Beck, A.T., & Steer, R. (1987). Beck Depression inventory scoring manual. New York: The Psychological Corporation.
- Benamer, H.T., Oertel, W.H., Patterson, J., Hadley, D.M., Pogarell, O., Höffken, H., Gerstner, A., & Grosset, D.G. (2003). Prospective study of presynaptic dopaminergic imaging in patients with mild parkinsonism and tremor disorders: part 1. Baseline and 3-month observations. *Movement Disorders Journal*, 18(9), 977-984.
- Benedict, R.H.B., Schretlen, D., Groninger, L., & Brandt, J. (1998). Hopkins Verbal Learning Test-Revised: normative data and analysis of inter-form and test-retest reliability. *The Clinical Neuropsychologist*, 12, 43-55.
- Bender, A., Krishnan, K.J., Morris, C.M., Taylor, G.A., Reeve, A.K., Perry, R.H., Jaros, E., Hersheson, J.S., Betts, J., Klopstock, T., Taylor, R.W., & Turnbull, D.M. (2006). High levels of mitochondrial 6 DNA deletions in substantia nigra neurons in aging and Parkinson disease. *Nature Genetics*, 38(5), 5151–5157.
- Benedict, R.H.B. (1997). Brief Visuospatial Memory Test-Revised (BVMt-R). Lutz, FL: PAR Psychological Assessment Resources, Inc.
- Benge, J., Phillips-Sabol, J., & Phenix, R. (2014). The neuropsychological assessment battery categories test as a measure of executive dysfunction in patients with Parkinson's disease and essential tremor: an exploratory study. *The Clinical Neuropsychologist*,28(6),1008-1018.
- Benito-León, J. (2008) Essential tremor: from a monosymptomatic disorder to a more complex entity. *Neuroepidemiology*, 31(3),191-192.
- Benito-León, J. (2009). How common is essential tremor? *Neuroepidemiology*, 32(3),215-216.
- Benito-León, J. (2011). Essential tremor: one of the most common neurodegenerative diseases? *Neuroepidemiology*, 36(2), 77-78.
- Benito-León, J., Álvarez-Linera, J., Hernández-Tamames, J.A., Alonso-Navarro, H., Jiménez-Jiménez, F.J., & Louis, E.D. (2009). Brain structural changes in essential tremor: voxel-based morphometry at 3-tesla. *Journal of the Neurological Sciences*, 287(1-2); 138-142.
- Benito-León, J., Bermejo-Pareja, F., Louis, E.D., & Neurological Disorders in Central Spain Study Group. (2005). Incidence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. *Neurology*, 64(10),1721-1725.
- Benito-León, J., Bermejo-Pareja, F., Morales, J.M., Vega, S., & Molina, J.A. (2003) Prevalence of essential tremor in three elderly populations of central Spain. *Movement Disorders Journal*, 18(4), 389-394.
- Benito-León, J., Bermejo-Pareja, F., Morales-González, J.M., Porta-Etessam, J., Trincado, R., Vega, S., Louis, E.D., & Neurological Disorders in Central Spain

(NEDICES) Study Group. (2004). Incidence of Parkinson disease and parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Neurology*, 62(5), 734-741.

Benito-Leon, J., Bermejo-Pareja, F., Rodriguez, L., Molina, J.A., Gabriel, R., & Morales, J.M. (2003). Prevalence of PD and other types of parkinsonism in three elderly populations of central Spain. *Movement Disorders Journal*, 18(3), 267-274.

Benito-León, J., & Louis, E.D. (2011). Update on essential tremor. *Minerva Medica*, 102(6), 417-439.

Benito-Leon, J., Louis, E.D., & Bermejo-Pareja, F. (2009). Risk of incident Parkinson's disease and Parkinsonism in essential tremor: a population based study. *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry*, 80(4), 423-425.

Benito-León, J., Louis, E.D., Bermejo-Pareja, F., & Neurological Disorders in Central Spain Study Group. (2006). Elderly-onset essential tremor is associated with dementia. *Neurology*, 66(10), 1500-1505.

Benito-Leon, J., Louis, E.D., Bermejo-Pareja, F., & Neurological Disorders in Central Spain (NEDICES) Study Group. (2006b). Population-based case-control study of cognitive function in essential tremor. *Neurology*, 66(1), 69-74.

Benito-León, J., Louis, E.D., Bermejo-Pareja, F., & Neurological Disorders in Central Spain Study Group. (2007). Reported hearing impairment in essential tremor: a population-based case-control study. *Neuroepidemiology*, 29(3-4), 213-217.

Benito-León, J., Louis, E.D., Mitchell, A.J., & Bermejo-Pareja F. (2011). Elderly-onset essential tremor and mild cognitive impairment: a population-based study (NEDICES). *Journal of Alzheimers Disease*, 23(4), 727-735.

Ben-Shlomo, Y. (1996). How far are we in understanding the cause of Parkinson's disease? *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 61(1), 4-16.

Benton, A.L. (1968). Differential behavioral effects in frontal lobe disease. *Neuropsychologia*, 6, 53-60.

Benton, A., & Hamsher, K. (1976). Multilingual Aphasia Examination. University of Iowa: Iowa City.

Benton, A.L., Hamsher, K., Varney, N.R. & Spreen, O. (1983). Contributions to neuropsychological assessment. New York: Oxford University Press.

Beitz, J.M. (2014). Parkinson's disease: a review. *Frontiers in Bioscience*, 6;65-74.

Berg, D., Siefker, C., Ruprecht-Dorfler, P., & Becker, G. (2001). Relationship of substantia nigra echogenicity and motor function in elderly subjects. *Neurology*, 56(1); 13-7.

Berg, E. (1948). A simple objective test for measuring flexibility in thinking. *The Journal of General Psychology*, 39; 15-22.

Bermejo-Pareja, F. (2011). Essential tremor—a neurodegenerative disorder associated with cognitive defects? *Nature Reviews Neurology*, 7(5);273–282.

Bermejo-Pareja, F., Louis, E.D., Benito-León, J., & Neurological Disorders in Central Spain Study Group. (2007). Risk of incident dementia in essential tremor: a population-based study. *Movement Disorders Journal*, 22(11);1573-1580.

Bermejo-Pareja, F., & Puertas-Martín, V. (2012). Cognitive features of essential tremor: a review of the clinical aspects and possible mechanistic underpinnings. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*, 2. pii: 02-74-541-1.

Berry, E.L., Nicolson, R.I., Foster, J.K., Behrmann, M., & Sagar, H.J. (1999). Slowing of reaction time in Parkinson's disease: the involvement of the frontal lobes. *Neuropsychologia*, 37(7);787–795.

Bhalsing, K.S., Saini, J., & Pal, P.K. (2013). Understanding the pathophysiology of essential tremor through advanced neuroimaging: a review. *Journal of Neurological Sciences*, 335(1-2); 9-13.

Bhalsing, K.S., Upadhyay, N., Kumar, K.J., Saini, J., Yadav, R., Gupta, A.K., & Pal, P.K. (2014). Association between cortical volume loss and cognitive impairments in essential tremor. *European Journal of Neurology*, 21(6);874–883.

Bialecka, M., Kurzawski, M., Tan, E.K., & Drozdziak, M. (2010). Analysis of LINGO1 (rs9652490) polymorphism in sporadic Parkinson's disease in a Polish population, and a meta-analysis. *Neuroscience Letters*, 472(1); 53-55.

Blair, M.A., Ma, S., Phibbs, F., Fang, J.Y., Cooper, M.K., Davis, T.L., & Hedera, P., (2008). Reappraisal of the role of the DRD3 gene in essential tremor. *Parkinsonism & Related Disorders*, 14(6); 471–475.

Blair, I.P., Williams, K.L., Warraich, S.T., Durnall, J.C., Thoeng, A.D., Manavis, J., Blumbergs, P.C., Vucic, S., Kiernan, M.C., & Nicholson, G.A., (2010). FUS mutations in amyotrophic lateral sclerosis: clinical, pathological, neurophysiological and genetic analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 81(6), 639–645.

Bocanegra, Y., Trujillo-Orrego, N., & Pineda, D. (2014). Demencia y deterioro cognitivo leve en la enfermedad de Parkinson: una revisión. *Revista de Neurologia*, 59(12), 555-569.

Boecker, H., & Brooks, D.J. (1998). Functional imaging of tremor. *Movement Disorders Journal*, 13(3), 64–72.

Boecker, H., Weindl, A., Brooks, D.J., Ceballos-Baumann, A.O., Liedtke, C., Miederer, M., Sprenger, T., Wagner, K.J., & Miederer, I. (2010). GABAergic dysfunction in essential tremor: an 11C-flumazenil PET study. *Journal of Nuclear Medicine*, 51(7), 1030–1035.

Bonuccelli, U. (2012). Essential tremor is a neurodegenerative disease. *Journal of Neural Transmission*, 119(11), 1383–1387.

Borys, S.V., Spitz, H.H. & Dorans, B.A. (1982). Tower of Hanoi performance of retarded Young adults and nonretarded children as a function of solution length and goal state. *Journal of Experimental Child Psychology*, 33(1), 87-110.

Braak, H., Del Tredici, K., Rüb, U., de Vos, R.A., Jansen Steur, E.N. & Braak, E. (2003). Staging of brain pathology related to sporadic Parkinson's disease. *Neurobiology of Aging*, 24(2),197–211.

Brink, T.L., Yesavage, J.A., Lum, O., Heersema, P.H., Adey, M., & Rose, T.S. (1982). Screening tests for geriatric depression. *Journal of Clinical Gerontology & Geriatrics*, 1, 37–43.

Brück, A., Kurki, T., Kaasinen, V., Vahlberg, Y., & Rinne, JO. (2004). “Hippocampal and prefrontal atrophy in patients with early non-demented Parkinson's disease is related to cognitive impairment”. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 75(10);1467–1469.

Bucher, S.F., Seelos, K.C., Dodel, R.C., Reiser, M., & Oertel, W.H. (1997). Involuntary tremor of ET patients was associated with a significantly larger extent of activation in the cerebellar hemispheres. *Annals of Neurology*, 41; 32–40.

Bucher, S., Seelos, K., Dodel, R., Reiser, M. & Oertel, W. H. (1997). Activation mapping in essential tremor with functional magnetic resonance imaging. *Annals of Neurology*, 41(1), 32–40.

Budisic, M., Trkanjec, Z., Bosnjak, J., Lovrencic-Huzjan, A., Vukovic, V., & Demarin, V. (2009).Distinguishing Parkinson's disease and essential tremor with transcranial sonography. *Acta Neurologica Scandinavica*, 119(1): 17-21.

Buijink, A.W., van der Stouwe, A.M., Broersma, M., Sharifi, S., Groot, P.F., Speelman, J.D., Maurits, N.M., & van Rootselaar, A.F. (2015). Motor network disruption in essential tremor: a functional and effective connectivity study. *Brain*, pii: awv225. [Epub ahead of print]

Busenbark, K.L., Nash, J.,Nash, S., Hubble, J.P., & Koller, W.C. (1991). Is essential tremor benign? *Neurology*, 41(12); 1982–1983.

Buter, T.C., Van den Hout, A., Matthews, F.E., Larsen, J.P., Brayne, C., & Aarsland, D. (2008). Dementia and survival in Parkinson disease: a 12-year population study. *Neurology*, 70(13);1017-1022.

Camicioli, R.M., Korzan, J.R., Foster, S.L., Fisher, N.J., Emery, D.J., Bastos, A.C., & Hanstock, C.C. (2004). Posterior cingulate metabolic changes occur in Parkinson's disease patients without dementia.*Neuroscience Letters*, 354(3),177-180.

Cattell, H.E.P., & Mead, A.D. (2008), The sixteen personality factor questionnaire (16 PF). In G. Boyle, G Matthews, & D.H Saklofske, Eds. The SAGE handbook of personality theory and assessment; Vol 2 Personality measurement and testing (pp. 135-178). Los Angeles, CA: Sage.

Caviness, J.N., Driver-Dunckley, E., Connor, D.J., Sabbagh, M.N., Hentz, J.G., Noble, B., Evidente, V.G., Shill, H.A., & Adler, C.H. (2007). "Defining mild cognitive impairment in Parkinson's disease," *Movement Disorders Journal*, 22(9), 1272–1277.

Cerasa, A., Messina, D., Nicoletti, G., Novellino, F., Lanza, P., Condino, F., Arabia, G., Salsone, M., & Quattrone, A. (2009). Cerebellar atrophy in essential tremor using an automated segmentation method. *American Journal of Neuroradiology*, 30(6), 1240–1243.

Cerasa, A., Passamonti, L., Novellino, F., Salsone, M., Gioia, M.C., Morelli, M., Paglione, S., Giofrè, L., Arabia, G., & Quattrone, A. (2010). Frontoparietal overactivation in patients with essential tremor during Stroop task. *Neuroreport*, 21(2), 148–151.

Chandran, V., & Kumar Pal, P. (2012). Essential tremor: beyond the motor features. *Parkinsonism Related Disorders*, 18(5), 407–413.

Cahn-Weiner, D.A., Grace, J., Ott, B.R., Fernandez, H.H., & Friedman, J.H. (2002). Cognitive and behavioral features discriminate between Alzheimer's and Parkinson's disease. *Neuropsychiatry, neuropsychology, and behavioral neurology*, 15(2), 79–87.

Chatterjee, A., Jurewicz, E.C., Applegate, L.M., & Louis, E.D. (2004). Personality in essential tremor: further evidence of non-motor manifestations of the disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 75(7), 958–961.

Chaudhuri, K.R., Buxton-Thomas, M., Dhawan, V., Peng, R., Meilak, C., & Brooks, D.J. (2005). Long duration asymmetrical postural tremor is likely to predict development of Parkinson's disease and not essential tremor: clinical follow up study of 13 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 76(1), 115–117.

Chaudhuri, K.R., Healy, D.G., & Schapira, A.H. (2006). Nonmotor symptoms of Parkinson's disease: diagnosis and management. *Lancet Neurology*, 5(3), 235–245.

Chaudhuri, K.R., Martinez-Martin, P., Schapira, A.H., Stocchi, F., Sethi, K., Odin, P., Brown, R.G., Koller, W., Barone, P., MacPhee, G., Kelly, L., Rabey, M., MacMahon, D., Thomas, S., Ondo, W., Rye, D., Forbes, A., Tluk, S., Dhawan, V., Bowron, A., Williams, A.J., & Olanow, C.W. (2006). International multicenter pilot study of the first comprehensive self-completed nonmotor symptoms questionnaire for Parkinson's disease: the NMSQuest study. *Movement Disorders Journal*, 21(7), 916–923.

Cleeves, L., Findley, L.J., & Koller, W. (1988). Lack of association between essential tremor and Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 24(1), 23–26.

Cloninger, C.R., Przybeck, T.R., & Svrakic, D.M. (1991). The Tridimensional Personality Questionnaire: US normative data. *Psychological Reports*, 69(3), 1047–1057.

Collier, T.J., Kanaan, N.M., Kordower, J.H. (2011). Ageing as a primary risk factor for Parkinson's disease: evidence from studies of non-human primates. *Nature Reviews Neurosciences*, 12, 359–336.

Conners, C. K. (1994). The Conners Continuous Performance Test. Toronto, Canada: Multi-Health Systems.

Contarino, M.F., Groot, P.F., Van der Meer, J.N., Bour, L.J., Speelman, J.D., Nederveen, A.J., van den Munckhof, P., Tijssen, M.A., Schuurman, P.R., & Van Rootselaar, A.F. (2012). Is there a role for combined EMG-fMRI in exploring the pathophysiology of essential tremor and improving functional neurosurgery? *PLoS One*, 7(10), e46234.

Cooper, J.A., Sagar, H.J., Tidswell, P., & Jordan, N. (1994). Slowed central processing in simple and go/no-go reaction time tasks in Parkinson's disease. *Brain*, 117(3), 517–512.

Coria, F., Gimenez-Garcia, M., Samaranch, L., Mora, F.J., Sampol-Bas, C., & Pastor, P. (2012). Nigrostriatal dopaminergic function in subjects with isolated action tremor. *Parkinsonism & Related Disorders*, 18 (1), 49–53.

Costello, S., Bordelon, Y., Bronstein, J., & Ritz, B. (2010). Familial associations of Alzheimer disease and essential tremor with Parkinson disease. *European Journal of Neurology*, 17(6), 871–878.

Christensen, A.L. (1987). El diagnóstico neuropsicológico de Luria. Madrid: Visor.

Critchley, M. (1949). Observations on essential (heredofamilial) tremor. *Brain*, 72(2), 113–139.

Critchley, M., & Greenfield, J.G. (1948). Olivo-pontocerebellar atrophy. *Brain*, 71(4), 343–364.

Culbertson, C.W., & Zillmer, E.A. (2005). Tower of London. Drexel University: 2^a edition (TOL DX TM). Toronto: Multi-Health Systems INC.

Cummings, J.L., Mega, M., Gray, K., Rosenberg-Thompson, S., Carusi, D.A., & Gornbein, J. (1994). The Neuropsychiatric Inventory: comprehensive assessment of psychopathology in dementia. *Neurology*, 44(12), 2308–2314.

Dalaker, T.O., Zivadinov, R., Larsen, J.P., Beyer, M.K., Cox, J.L., Alves, G., Bronnick, K., Tysnes, O.B., Antulov, R., Dwyer, M.G., & Aarsland, D. (2010). “Gray matter correlations of cognition in incident Parkinson's disease.” *Movement Disorders Journal*, 25(5), 629–633.

Damasio, A.R., Lobo-Antunes, J., & Macedo, C. (1971) Psychiatric aspects in Parkinson treated with L-dopa. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 34(5), 502–507.

Damian, A., Adler, C.H., Hentz, J.G., Shill, H.A., Caviness, J.N., Sabbagh, M.N., Evidente, V.G., Beach, T.G., & Driver-Dunckley, E. (2012). Autonomic function, as self-reported on the SCOPA-autonomic questionnaire, is normal in essential tremor but not in Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 18(10), 1089–1093.

Daniels, C., Peller, M., Wolff, S., Alfke, K., Witt, K., Gaser, C., Jansen, O., Siebner, H.R., & Deuschl, G. (2006). Voxel-based morphometry shows no decreases in cerebellar gray matter volume in essential tremor. *Neurology*, 67(8), 1452–1456.

Del Ser, T., González-Montalvo, J.I., Martínez-Espinosa, S., Delgado-Villapalos, C., & Bermejo, F. (1997). Estimation of premorbid intelligence in Spanish people with the Word Accentuation Test and its application to the diagnosis of dementia. *Brain and Cognition*, 33 (3), 343-356.

Delis, D.C., Kramer, J.H., Kaplan, E., & Ober, B.A. (1987). California Verbal Learning Test: Adult versión. Manual. San Antonio: Psychological Corporation.

Deng, H., Le, W., & Jankovic, J., (2007). Genetics of essential tremor. *Brain*, 130(6), 456– 464.

Delis, D.C., Kramer, J.H., Kaplan, E., & Ober, B.A. (1987). California Verbal Learning Test. Research Edition Manual. Nueva York: Psychological Corporation.

De Renzi, E., & Vignolo L.A. (1962). The token test: a sensitive test to detect receptive disturbances in aphasics. *Brain*, 85, 665-678.

Deuschl, G., & Elble, R. (2009). Essential tremor—Neurodegenerative or nondegenerative disease towards a working definition of ET. *Movement Disorders Journal*, 24 (14); 2033–2041.

Deuschl, G., Petersen, I., Lorenz, D., & Christensen, K. (2015). Tremor in the elderly: Essential and aging-related tremor. *Movement Disorders Journal*. Jun 22. [Epub ahead of print]

Dosenbach, N.U., Fair, D.A., Cohen, A.L., Schlaggar, B.L., & Petersen, S.E. (2008). A dual-networks architecture of top-down control. *Trends in Cognitive Sciences*, 12(3), 99–105.

Dotchin, C.L., & Walker, R.W. (2008). The prevalence of essential tremor in rural northern Tanzania. . *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79(10), 1107–1109.

Duane, D.D., & Vermilion, K.J. (2002). Cognitive deficits in patients with essential tremor. *Neurology*, 58(11), 1706; author reply.

Duane, D.D., & Vermilion, K.J. (2004). Cognition and affect in patients with cervical dystonia with and without tremor. *Advances of Neurology*, 94, 179-189.

Dubois, B., & Litvan, I. (2000). The FAB: A frontal assessment battery at bedside. *Neurology*, 55(11), 1621-1626.

Duval, C., Sadikot, A.F., & Panisset, M. (2006). Bradykinesia in patients with essential tremor. *Brain Research*, 1115(1), 213-216.

Elble, R.J., Higgins, C., & Hughes, L. (1994). Essential tremor entrains rapid voluntary movements. *Experimental Neurology*, 126(1), 138–143.

Elia, W.J., & Binit, B.S. (2014). Grand Rounds, Tremor. *JAMA*, 311, 948-954.

Emre, M., Aarsland, D., Brown, R., Burn, D.J., Duyckaerts, C., Mizuno, Y., Broe, G.A., Cummings, J., Dickson, D.W., Gauthier, S., Goldman, J., Goetz, C., Korczyn, A., Lees,

A., Levy, R., Litvan, I., McKeith, I., Olanow, W., Poewe, W., Quinn, N., Sampaio, C., Tolosa, E., & Dubois, B. (2007). Clinical diagnostic criteria for dementia associated with Parkinson's disease. *Movement Disorders Journal*, 22(12), 1689-1707.

Endo, T., Okuno, R., Yokoe, M., Akazawa, K., & Sakoda, S. (2009) A novel method for systematic analysis of rigidity in Parkinson's disease. *Movement Disorders Journal*, 24(15), 218-224.

Erickson-Davis, C.R., Faust, P.L., Vonsattel, J.P., Gupta, S., Honig, L.S., & Louis, E.D. (2010). "Hairy baskets" associated with degenerative Purkinje cell changes in essential tremor. *Journal of Neuropathology & Experimental Neurology*, 69(3), 262–271.

Fabbrini, G., Berardelli, I., Falla, M., Moretti, G., Pasquini, M., Altieri, M., Defazio, G., Biondi, M., & Berardelli, A. (2012). Psychiatric disorders in patients with essential tremor. *Parkinsonism and Related Disorders*, 18(8), 971-973.

Fahn, S., Tolosa, E., & Marin, C. (1988). Clinical rating scale for tremor. En: J. Jankovic, & E. Tolosa (Eds.), *Parkinson's disease and movement disorders* (págs.225-234). Baltimore: Urban and Schwarzenberg.

Farlow, M.R., Schmitt, F., Aarsland, D., Grossberg, G.T., Somogyi, M., & Meng, X. (2013). Comparing clinical profiles in Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders Extra*, 3(1), 281-290.

Fekete, R., & Jankovic, J. (2011). Revisiting the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Movement Disorders Journal*, 26(3), 391-398.

Fields, J., Troster, A., Woods, S., Higginson, C., Wilkinson, S., Lyons, K., Koller, W., & Pahwa, R. (2003). Neuropsychological and quality of life outcomes 12 months after unilateral thalamic stimulation for essential tremor. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 74, 305–311.

Fiez, J.A., Petersen, S.E., Cheney, M.K., & Raichle, M.E. (1992). Impaired nonmotor learning and error detection associated with cerebellar damage: a single-case study. *Brain*, 115,155–178.

Fiez, J.A., & Raichle, M.E. (1997) Linguistic processing. *International Review Neurobiology*, 41, 233–254.

First, M.B., Spitzer, R.L. Gibbon, M., & Williams J.B.W. (2002). Structured Clinical Interview for DSM-IV-TR Axis Disorders, Research Version, Patient Edition. (SCID-I/P). New York: Biometrics Research, New York State Psychiatric Institute.

Folstein, M.F., Folstein, S.E., Mc Hung, P.R. (1975). Mini-mental State. A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician. *Journal of Psychiatric Research*, 12,189-198.

Foltynie, T., Brayne, CEG., Robbins, T.W., Barker, R.A. (2004). "The cognitive ability of an incident cohort of Parkinson's patients in the UK. The CamPaIGN study," *Brain*,127(3), 550–560.

Foltynie, T., Goldberg, T.E., Lewis, S.G., Blackwell, A.D., Kolachana, B.S., Weinberger, D.R., Robbins, T.W., & Barker, R.A. (2004). Planning ability in Parkinson's disease is influenced by the COMT val158met polymorphism. *Movement Disorders Journal*, 19 (8), 885–891.

Freedman, M., Leach, L., Kaplan E., et al (1994). Clock Drawing. A neuropsychological analysis. New York: Oxford University Press.

Frisina, P.G., Tse, W., Hälbig, T.D., Libow, L.S. (2009). The pattern of cognitive-functional decline in elderly essential tremor patients: an exploratory-comparative study with Parkinson's and Alzheimer's disease patients. *Journal of the American Medical Directors Association* ,10(4), 238-242.

Gagnon, J.F., Vendette, M., Postuma, R.B., Desjardins, C., Massicotte-Marquez, J., Panisset, M., & Montplaisir, J. (2009). Mild cognitive impairment in rapid eye movement sleep behavior disorder and Parkinson's disease,” *Annals of Neurology*, 66(1), 39–47.

Galvin, J.E., Pollack, J., & Morris, J.C. (2006). Clinical phenotype of Parkinson disease dementia. *Neurology*, 67(9),1605–1611.

Garcia-Martin, E., Martinez, C., Alonso-Navarro, H., Benito-Leon, J., Puertas, I., Rubio, L., Lopez-Alburquerque, T., & Agundez, J.A., Jimenez-Jimenez, F.J., (2009). Dopamine receptor D3 (DRD3) genotype and allelic variants and risk for essential tremor. *Movement Disorders Journal*, 24(13), 1910–1915.

García-Ruiz Espiga, P.J., Martinez Castrillo, J.C., & Grupo de trastornos del movimiento de la SEN. (2009). Guías oficial de práctica clínica en la Enfermedad de Parkinson. Barcelona: Ediciones SEN

Gasparini, M., Bonifati, V., Fabrizio, E., Fabbrini, G., Brusa, L., Lenzi, G.L., & Meco, G. (2001). Frontal lobe dysfunction in essential tremor: a preliminary study. *Journal of Neurology*, 248(5), 399–402.

Geraghty, J.J., Jankovic, J., & Zetuskys, W.J. (1985). Association between essential tremor and Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 17(4), 329-333.

Gerasimou, G.P., Aggelopoulou, T.C., Costa, D.C., & Gotzamani-Psarrakou, A. (2006). Molecular imaging (SPECT and PET) in the evaluation of patients with movement disorders. *Nuclear Medicine Review. Central and Eastern Europe*, 9(2),147-153.

Gerasimou, G., Costa, D.C., Papanastasiou, E., Bostanjiopoulou, S., Arnaoutoglou, M., Moravidis, E., Aggelopoulou, T., & Gotzamani-Psarrakou, A. (2012). SPECT study with I-123-ioflupane (DaTSCAN) in patients with essential tremor. Is there any correlation with Parkinson's disease? *Annals of Nuclear Medicine*, 26(4), 337-344.

Gerbin, M., Viner, A.S., & Louis, E.D. (2012). Sleep in essential tremor: a comparison with normal controls and Parkinson's disease patients. *Parkinsonism & Related Disorders*,18(3), 279-284.

- Giovannoni, G., O'Sullivan, J.D., Turner, K., Manson, A.J., & Lees, A.J. (2000). Hedonistic homeostatic dysregulation in patients with PD on dopamine therapies. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 68(4), 423-428.
- Giorelli, M., Bagnoli, J., Consiglio, L., Lopane, M., Zimatore, G.B., Zizza, D., & Difazio, P. (2014). Do non-motor symptoms in Parkinson's disease differ from essential tremor before initial diagnosis? A clinical and scintigraphic study. *Parkinsonism & Related Disorders*, 20(1), 17-21.
- Gironell, A., Figueiras, F.P., Pagonabarraga, J., Herance, J.R., Pascual-Sedano, B., Trampal, C., & Gispert, J.D. (2012). Gaba and serotonin molecular neuroimaging in essential tremor: a clinical correlation study. *Parkinsonism & Related Disorders*, 18(7), 876-880.
- Golden, J.C. (1994). Stroop. Test de colores y palabras. Manual. Madrid: TEA.
- Goldstein, D.S. (2006). Orthostatic hypotension as an early finding in Parkinson's disease. *Clinical Autonomic Research*, 16(1), 46-54.
- Goodglas, H., & Kaplan, E. (2005). Evaluación de la Afasia y de Trastornos Relacionados. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana.
- Grafman, J., Litvan, I., Massaquoi, S., Stewart, M., Sirigu, A., & Hallet, M. (1992). Cognitive planning deficit in patients with cerebellar atrophy. *Neurology*, 42(8), 1493-1499.
- Graham, J.M., Grunewald, R.A., & Sagar, H.J. (1997). Hallucinosi in idiopathic Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 63(4), 434-440.
- Grossman, M., Zurif, E., Lee, C., Prather, P., Kalmanson, J., Stern, M.B., & Hurtig, H.I. (2002). Information processing speed and sentence comprehension in Parkinson's disease. *Neuropsychology*, 16(2), 174-181.
- Gulcher, J.R., Jonsson, P., Kong, A., Kristjansson, K., Frigge, M.L., Karason, A., Einarsdottir, I.E., Stefansson, H., Einarsdottir, A.S., Sigurthorardottir, S., Baldursson, S., Bjornsdottir, S., Hrafnkelsdottir, S.M., Jakobsson, F., Benedickz, J., & Stefansson, K., (1997). Mapping of a familial essential tremor gene. FET1, to chromosome 3q13. *Nature Genetics*, 17(1), 84-87.
- Hacker, C.D., Perlmutter, J.S., Criswell, S.R., Ances, B.M., & Snyder, A.Z. (2012). Resting state functional connectivity of the striatum in Parkinson's disease. *Brain*, 135(12), 3699-3711.
- Hallett, M., & Dubinsky, R.M. (1993). Glucose metabolism in the brain of patients with essential tremor. *Journal of the Neurological Science*, 114(1), 45-48.
- Halliday, D.M., Conway, B.A., Farmer, S.F., Shahani, U., Russell, A.J., & Rosenberg, J.R. (2000). Coherence between low-frequency activation of the motor cortex and tremor in patients with essential tremor. *The Lancet*, 355(9210), 1149-1153.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology Neurosurgery & Psychiatry*, 23, 56-62.

- Hardesty, D.E., Maraganore, D.M., Matsumoto, J.Y., & Louis, E.D. (2004). Increased risk of head tremor in women with essential tremor:longitudinal data from the Rochester Epidemiology Project. *Movement Disorders Journal*, 19(5), 529-533.
- Hathaway, S. R., & McKinley, J. C. (1940). A multiphasic personality schedule (Minnesota): Construction of the schedule. *Journal of Psychology*, 10, 249-254.
- Haubenberger, D., Hotzy, C., Pirker, W., Katzenschlager, R., Brücke, T., Zimprich, F., Auff, E., & Zimprich, A. (2009). Role of LINGO1 polymorphisms in Parkinson's disease. *Movement Disorders Journal*, 24(16), 2404-2407.
- Heaton, R.K., Chelune, G.J., Talley, J.L., Kay, G.G., & Curtiss, G. (1993). Wisconsin Card Sorting Test Manual. Odessa: PAR Psychological Assessment Resources, Inc.
- Heaton, R.K., Chelune, G.J., Talley, J.L., Kay, G.G., & Curtiss, G. (2009). Test de Clasificación de targetas de Wisconsin. Madrid: Tea Ediciones.
- Hedera, P., Davis, T.L., Phibbs, F.T., Charles, P.D., & LeDoux, M.S. (2013). FUS in familial essential tremor – the search for common causes is still on. *Parkinsonism and Related Disorders*, 19(9), 818–820.
- Hedera, P., Fang, J.Y., Phibbs, F., Cooper, M.K., Charles, P.D., & Davis, T.L. (2009). Positive family history of essential tremor influences the motor phenotype of Parkinson's disease. *Movement Disorders Journal*, 24(15),2285–2288.
- Hellwig, B., Häussler, S., Lauk, M., Guschlbauer, B., Köster, B., Kristeva-Feige, R., Timmer, J., & Lückingm C.H. (2000). Tremor correlated cortical activity detected by electroencephalography. *Clinical Neurophysiology* ,111(5),806–809.
- Helmchen, C., Hagenow, A., Miesner, J., Sprenger, A., Rambold, H., Wenzelburger, R., Heide, W., & Deuschl, G. (2003). Eye movement abnormalities in essential tremor may indicate cerebellar dysfunction. *Brain*, 126(6), 1319-1332.
- Hely, M.A., Reid, W.G., Adena, M.A., Halliday, G.M., & Morris, J.G. (2008). The Sydney multicenter study of Parkinson's disease: the inevitability of dementia at 20 years. *Movement Disorders Journal*, 23(6), 837-844.
- Higgins, J.J., Pho, L.T., & Nee, L.E., (1997). A gene (ETM) for essential tremor maps to chromosome 2p22-p25. *Movement Disorders Journal*, 12(6), 859–864.
- Higginson, C.I., Wheelock, V.L., Levine, D., King, D.S., Pappas, C.T., & Sigvardt, K.A. (2008). Cognitive deficits in essential tremor consistent with frontosubcortical dysfunction. *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*, 30(7), 760–765.
- Hobson, P., & Meara, J. (2004). Risk and incidence of dementia in a cohort of older subjects with Parkinson's disease in the United Kingdom. *Movement Disorders Journal*, 19(9), 1043-1049.
- Hoehn, M.M., & Yahr, M.D. (1967). Parkinsonism: onset, progression and mortality. *Neurology*, 17, 427-442.

- Hooper, H.E. (1983). Hooper Visual Organization Test. Los Angeles:Western Psychological Services.
- Hornabrook, R.W., & Nagurney, J.T. (1976). Essential tremor in Papua, New Guinea. *Brain*, 99(4), 659–672.
- Hoshi, E., Tremblay, L., Feger, J., Carras, P.L., & Strick, P.L. (2005). The cerebellum communicates with the basal ganglia. *Nature Neuroscience*, 8, 1491-1493.
- Hu., M.T., Taylor-Robinson, S.D., Chaudhuri, K.R., Bell, J.D., Labbé, C., Cunningham, V.J., Koeppe, M.J., Hammers, A., Morris, R.G., Turjanski, N., & Brooks, D.J. (2000). Cortical dysfunction in non-demented Parkinson's disease patients. A combined 31P-MRS and 18FDG-PET study. *Brain*, 123(2), 340–352.
- Huang, C., Mattis, P., Perrine, K., Brown, N., Dhawan, V., & Eidelberg, D. (2008). Metabolic abnormalities associated with mild cognitive impairment in Parkinson disease. *Neurology*, 70(16), 1470–1477.
- Hughes, A.J., Daniel, S.E., Kilford, L., & Lees, A.J. (1999). Accuracy of clinical diagnosis of idiopathic Parkinson's disease: a clinico-pathological study of 100 cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 1955(3), 181–184.
- Inashkina, I., Radovica, I., Smeltere, L., Vitols, E., & Jankevics, E. (2008). Case–control study of patients with essential tremor in Latvia. *European Journal of Neurology*, 15(9), 988–990.
- Isaias, I.U., Canesi, M., Benti, R., Gerundini, P., Cilia, R., Pezzoli, G., & Antonini, A. (2008). Striatal dopamine transporter abnormalities in patients with essential tremor. *Nuclear Medicine Communication*, 29(4), 349-353.
- Isaias, I.U., Marotta, G., Hirano, S., Canesi, M., Benti, R., Righini, A., Tang, C., Cilia, R., Pezzoli, G., Eidelberg, D., & Antonini, A. (2010). Imaging essential tremor. *Movement Disorders Journal*, 25(6), 679-686.
- Ishihara, L., & Brayne, C. (2006). A systematic review of depression and mental illness preceding Parkinson's disease. *Acta Neurologica Scandinavica*, 113(4), 211-220.
- Jain, S., Lo, S.E., & Louis, E.D. (2006). Common misdiagnosis of a common neurological disorder: how are we misdiagnosing essential tremor? *Archives of Neurology*, 63(8), 1100-1104.
- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 79(4), 368-376.
- Janvin, C.C., Aarsland, D., & Larsen, J.P. (2005). Cognitive predictors of dementia in Parkinson's disease: a community-based, 4- year longitudinal study. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology*, 18(3), 149–154.
- Jeanneteau, F., Funalot, B., Jankovic, J., Deng, H., Lagarde, J.P., Lucotte, G., & Sokoloff, P. (2006). A functional variant of the dopamine D3 receptor is associated with risk and age-at-onset of essential tremor. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United State of America*, 103(28), 10753– 10758.

Jenkins, I.H., Bain, P.G., Colebatch, J.G., Thompson, P.D., Findley, L.J., Frackowiak, R.S., Marsden, C.D., & Brooks, D.J. (1993). A positron emission tomography study of essential tremor: evidence for overactivity of cerebellar connections. *Annals of Neurology*, 34(1), 82-90.

Jenkins, I.H., & Frackowiak, R.S. (1993). Functional studies of the human cerebellum with positron emission tomography. *Revue Neurologique*, 149(11), 647–653.

Jimenez-Jimenez, F.J., Alonso-Navarro, H., Gracia-Martin, E., & Agundez, J.A.G. (2012). The relationship between Parkinson's Disease and Essential Tremor: Review of Clinical, Epidemiologic, Genetic, Neuroimaging and Neuropathological Data, and Data on the Presence of Cardinal Signs of Parkinsonism in Essential Tremor. *Tremor Other Hyperkinet Movement* (N.Y) 2012;2.

Jiménez-Jiménez, F.J., Rubio, L., Alonso-Navarro, H., Calleja, M., Pilo-de-la-Fuente, B., Plaza-Nieto, J.F., Benito-León, J., García-Ruiz, P.J., & Agúndez, J.A. (2010). Impairment of rapid repetitive finger movements and visual reaction time in patients with essential tremor. *European Journal of Neurology*, 2017(1), 152-159.

Kaplan E, Goodglass H, Weintraub S. (1983). The Boston Naming Test. Philadelphia: Lea & Febiger.

Kendi, A.T., Tan, F.U., Kendi, M., Erdal, H.H., Tellioglu, S. (2005). Magnetic resonance spectroscopy of the thalamus in essential tremor patients. *Journal of Neuroimaging*, 15(4), 362–366.

Kim, J.S., Song, I.U., Shim, Y.S., Park, J.W., Yoo, J.Y., Kim, Y.I., & Lee, K.S. (2009). Cognitive impairment in essential tremor without dementia. *Journal of Clinical Neurology*, 5(2), 81–84.

Kim, J.S., Song, I.U., Shim, Y.S., Park, J.W., Yoo, J.Y., Kim, Y.I., & Lee, K.S. (2010). Impact of tremor severity on cognition in elderly patients with essential tremor. *Neurocase*, 16(1), 50–58.

Klein, J.C., Lorenz, B., Kang, J.S., Baudrexel, S., Seifried, C., van de Loo, S., Steinmetz, H., Deichmann, R., & Hilker, R. (2011). Diffusion tensor imaging of white matter involvement in essential tremor. *Human Brain Mapping*, 33(6), 896–904.

Koller, W. C., Biary, N., & Cone, S. (1986). Disability in essential tremor. *Neurology*, 36(7), 1001-1004.

Koller, W. C., Busenbark, K., Miner, K., & the Essential Tremor Study Group. (1994). The relationship of essential tremor to other movement disorders: Report on 678 patients. *Annals of Neurology*, 35(6), 717-723.

Koller, W.C., Vetere-Overfield, B., & Barter, R. (1989). Tremors in early Parkinson's disease. *Clinical of Neuropharmacology*, 12(4), 293–297.

Kronenbuerger, M., Gerwig, M., Brol, B., Block, F., & Timmann, D. (2007). Eyeblick conditioning is impaired in subjects with essential tremor. *Brain*, 130(6), 1538–1551.

- Kuo, S.H., Erickson-Davis, C., Gillman, A., Faust, P.L., Vonsattel, J.P., Louis, E.D. (2010). Increased number of heterotopic Purkinje cells in essential tremor. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 27, 2010.
- Labiano-Fontcuberta, A., Benito-León, J.(2012). Temblor esencial y enfermedad de Parkinson:¿existe una asociación? *Revista de Neurología*,55(8),479-489.
- Lacritz, L.H., Dewey, R. Jr., Giller, C., & Cullum, C.M. (2002). Cognitive functioning in individuals with “benign” essential tremor. *Journal of International Neuropsychology Society*, 8(1),125–129.
- Lachman, H.M., Papolos, D.F., Saito, T., Yu, Y.M., Szumlanski, C.L., & Weinshilboum, R.M. (1996). Human catechol-Omethyltransferase pharmacogenetics: description of a functional polymorphism and its potential application to neuropsychiatric disorders. *Pharmacogenetics*, 6(3), 243–250.
- Lageman, S.K., Cash, T.V., & Mickens, M.N. (2014). Patient-reported needs, non-motor symptoms, and quality of life in essential tremor and Parkinson’s disease. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*, 5,240.
- LaRoia, H., & Louis, E.D. (2011). Association between Essential Tremor and Other Neurodegenerative Diseases: What Is the Epidemiological Evidence? *Neuroepidemiology*, 37(1), 1–10.
- Larsson, T., & Sjögren, T. (1960). Essential tremor: a clinical and genetic population study. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 36(144), 1–176.
- Lewis, S.J.G., Dove, A., Robbins, T.W., Barker, R.A., & Owen, A.M. (2003). Cognitive impairments in early Parkinson’s disease are accompanied by reductions in activity in frontostriatal neural circuitry. *Journal of Neuroscience*, 23(15), 6351–6356.
- Lewis, S.J.G., Foltynie, T., Blackwell, A.D., Bobbins, T.W., Owen, A.M., & Barker R.A. (2005). Heterogeneity of Parkinson’s disease in the early clinical stages using a data driven approach. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 76(3), 343–348.
- Lewis, S.L.G., Shine, J.M., Duffy, S., Halliday, G., & Naismith, S.L. (2012).Anterior cingulate integrity: executive and neuropsychiatric features in Parkinson’s disease. *Movement Disorders Journal*, 27(10), 1262–1267.
- Lezak, M.D., Howieson, D.B., Loring, D.D. (2004). Neuropsychological Assessment. Fourth Edit. Oxford University Press. New York.
- Li, Z.W., Xie, M.J., Tian, D.S., Li, J.J., Zhang, J.P., Jiao, L., Tang, Z.P., & Tang, R.H. (2011). Characteristics of depressive symptoms in essential tremor. *Journal of Clinical Neuroscience*,18(1), 52–56.
- Lieberman, P., Kako, E., Friedman, J., Tajchman, G., Feldman, L.S., & Jiminez, E.B. (1992). Speech production, syntax comprehension, and cognitive deficits in Parkinson’s disease. *Brain and Language*, 43(2), 169-89.

Litvan, I., Aarsland, D., Adler, C.H., Goldman, J.G., Kulisevsky, J., Mollenhauer, B., Rodriguez-Oroz, M.C., Tröster, A.I., & Weintraub, D. (2011). MDS task force on mild cognitive impairment in Parkinson's disease: critical review of PD-MCI. *Movement Disorders Journal*, 26(10), 1814–1824.

Litvan, I., Goldman, J.G., Tröster, A.I., Schmand, B.A., Weintraub, D., Petersen, R.C., Mollenhauer, B., Adler, C.H., Marder, K., Williams-Gray, C.H., Aarsland, D., Kulisevsky, J., Rodriguez-Oroz, M.C., Burn, D.J., Barker, R.A., & Emre, M. (2012). Diagnostic criteria for mild cognitive impairment in Parkinson's disease: Movement Disorder Society Task Force guidelines. *Movement Disorders Journal*, 27(3), 349–356.

Lobo, A., Ezquerro, F.B., Sala, J.M., & Seva, A. (1976). El Mini-Examen Cognoscitivo. Un test sencillo y práctico para detectar alteraciones intelectuales en pacientes médicos. *Actas Luso-españolas de neurología, Psiquiatría y Ciencias Afines*, 7, 189–202.

Logishetty, K., & Chaudhuri, K.R. (2009). Parkinson's disease. En: K.R. Chaudhuri, & W.G. Ondo (Eds). *Handbook of Movement Disorders*. Londres: Current Medicine Group.

Lombardi, W.J., Woolston, D.J., Roberts, J.W., & Gross, R.E. (2001). Cognitive deficits in patients with essential tremor. *Neurology*, 57(5), 785–790.

Lorenz, D., Frederiksen, H., Moises, H., Kopper, F., Deuschl, G., Christensen, K. (2004). High concordance for essential tremor in monozygotic twins of old age. *Neurology*, 62(2), 208–211.

Lorenz, D., Poremba, C., Papengut, F., Schreiber, S., & Deuschl, G. (2011). The psychosocial burden of essential tremor in an outpatient- and a communitybased cohort. *Europe Journal of Neurology*, 18(7), 972–979.

Lou, J.S., & Jankovic, J. (1991). Essential tremor: clinical correlates in 350 patients. *Neurology*, 41(2), 234–238.

Louis, E.D. (1999). A new twist for stopping the shakes? Revisiting GABAergic therapy for essential tremor. *Archives of Neurology*, 56(7), 807–808.

Louis, E.D. (2005). Essential tremor. *The lancet Neurology*, 4(2), 100–110.

Louis, E.D. (2008). Environmental epidemiology of essential tremor. *Neuroepidemiology*, 31(3), 139–149.

Louis, E.D. (2010a). Essential tremor: evolving clinicopathological concepts in an era of intensive post-mortem enquiry. *The lancet Neurology*, 9(6), 613–622.

Louis, E.D. (2010b). Temblor esencial: ¿un trastorno de degeneración cerebelosa? *Revista de Neurología*, 50(1), 47–49.

Louis, E.D. (2010c). Essential tremor as a neuropsychiatric disorder. *Journal of the Neurological Sciences*, 289(1-2), 144–148.

Louis, E.D., Asabere, N., Agnew, A., Moskowitz, C.B., Lawton, A., Cortes, E., Faust, P.L., & Vonsattel, J.P. (2011). Rest tremor in advanced essential tremor: a post-mortem

- study of nine cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 82(3), 261-265.
- Louis, E.D., Babij, R., Cortes, E., Vonsattel, J.P., & Faust, P.L. (2013). The inferior olivary nucleus: a postmortem study of essential tremor cases versus controls. *Movement Disorders Journal*, 28(6), 779–786.
- Louis, E.D., Barnes, L., Albert, S.M., Cote, L., Schneier, F.R., Pullman, S.L., & Yu, Q. (2001). Correlates of functional disability in essential tremor. *Movement Disorders Journal*, 16, 914-920.
- Louis, E.D., Benito-León, J., Bermejo-Pareja, F., & Neurological Disorders in Central Spain Study Group. (2007). Self-reported depression and anti-depressant medication use in essential tremor: cross-sectional and prospective analyses in a population-based study. *European Journal of Neurology*, 14(10), 1138-1146.
- Louis, E.D., Benito-León, J., Vega-Quiroga, S., Bermejo-Pareja, F., & Neurological Disorders in Central Spain Study Group. (2010). Faster rate of cognitive decline in essential tremor cases than controls: a prospective study. *European Journal of Neurology*, 17(10), 1291-1297.
- Louis, E.D., Benito-Leon, J., Vega-Quiroga, S., & Bermejo-Pareja, F. (2010b) Cognitive and motor functional activity in non-demented community-dwelling essential tremor cases. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 81(9), 997–1001.
- Louis, E.D., Faust, P.L., Vonsattel, J.P., Honig, L.S., Rajput, A., Robinson, C.A., Rajput, A., Pahwa, R., Lyons, K.E., Ross, G.W., Borden, S., Moskowitz, C.B., Lawton, A., & Hernandez, N. (2007). Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain*, 130(12), 3297–3307.
- Louis, E.D., & Ferreira, J.J. (2010). How common is the most common adult movement disorder? Update on the worldwide prevalence of essential tremor. *Movement Disorders Journal*, 25(5), 534–541.
- Louis, E.D., Ford, B., & Barnes, L.F. (2000). Clinical subtypes of essential tremor. *Archives of Neurology*, 57(8), 1194–1198.
- Louis, E.D., Faust, P.L., & Vonsattel, J.P. (2011). Purkinje cell loss is a characteristic of essential tremor. *Parkinsonism & Related Disorders*, 17(6), 406–409.
- Louis, E.D., Faust, P.L., Vonsattel, J.P., Honig, L.S., Rajput, A., Robinson, C.A., Rajput, A., Pahwa, R., Lyons, K.E., Ross, G.W., Borden, S., Moskowitz, C.B., Lawton, A., & Hernandez, N. (2007). Neuropathological changes in essential tremor: 33 cases compared with 21 controls. *Brain*, 130(12), 3297–3307.
- Louis ED, Ford B, & Frucht S. (2003). Factors associated with increased risk of head tremor in essential tremor: a community-based study in northern Manhattan. *Movement Disorders Journal*, 18(4), 432-436.
- Louis, E.D., & Frucht, S.J. (2007). Prevalence of essential tremor in patients with Parkinson's disease vs. Parkinson-plus syndromes. *Movement Disorders Journal*, 22, 1402-1407.

Louis, E.D., Honig, L.S., Vonsattel, J.P., Maraganore, D.M., Borden, S., & Moskowitz, C.B. (2005). Essential tremor associated with focal nonnigral Lewy bodies: a clinicopathologic study. *Archives of Neurology*, 62(6), 1004-1007.

Louis, E.D., Levy, G., Côte, L.J., Mejia, H., Fahn, S., & Marder, K. (2001). Clinical correlates of action tremor in Parkinson's disease. *Archives of Neurology*, 58(10), 1630–1634.

Louis, E.D., Shungu, D.C., Chan, S., Mao, X., Jurewicz, E.C., & Watner, D. (2002). Metabolic abnormality in the cerebellum in patients with essential tremor: a proton magnetic resonance spectroscopic imaging study. *Neuroscience Letters*, 333(1), 17–20.

Louis, E.D., & Vonsattel, J.P. (2008). The emerging neuropathology of essential tremor. *Movement Disorders Journal*, 23(2), 174–182. .

Louis, E.D., & Zheng, W. (2010). Beta-carboline alkaloids and essential tremor: exploring the environmental determinants of one of the most prevalent neurological diseases. *Scientific World Journal*, 10, 1783–1794.

Lucas, J.A., Rippeth, J.D., Uitti, R.J., Shuster, E.A., & Wharen, R.E. (2000). Neuropsychological functioning in a patient with essential tremor with and without bilateral VIM stimulation. *Brain and Cognition*, 42(2), 253–267

Lucotte, G., Lagarde, J.P., Funalot, B., & Sokoloff, P. (2006). Linkage with the Ser9Gly DRD3 polymorphism in essential tremor families. *Clinical Genetics*, 69(5), 437–440.

Lundervold, D. A. (1997). Behavioral medicine interventions for older adults coping with essential tremor and physical disabilities. *Directions in Rehabilitation Counseling*, 3, 3-11.

Lundervold, D.A., Poppen, R. (1995). Biobehavioral rehabilitation for older adults with essential tremor. *Gerontologist*, 35(4), 556-559.

Lundervold, D.A., & Poppen, R. (2004). Biobehavioral intervention for older adults coping with essential tremor. *Applied Psychophysiol & Biofeedback*, 29(1), 63-73.

Mamikonyan, E., Moberg, P.J., Siderowf, A., Duda, J.E., Have, T.T., Hurtig, H.I., Stern, M.B., & Weintraub, D. (2009). Mild cognitive impairment is common in Parkinson's disease patients with normal Mini-Mental State Examination (MMSE) scores *Parkinsonism and Related Disorders*, 15(3), 226–231.

Mandell, A.J., Markham, C., & Fowler, W. (1961). Parkinson syndrome, depression and imipramine. A preliminary report. *California Medicine*, 95, 12-14.

Marder, K., Tang, MX., Cote, L., Stern, Y., & Mayeux, R. (1995). The frequency and associated risk factors for dementia in patients with Parkinson's disease. *Archives of Neurology*, 52(7), 695-701.

Marneweck, M., & Hammond, G. (2014). Voluntary control of facial musculature in Parkinson's disease. *Journal of Neurology Science*, 347(1-2), 332-336.

Martinelli, P., Rizzo, G., Manners, D., Tonon, C., Pizza, F., Testa, C., Scaglione, C., Barbiroli, B., & Lodi, R. (2007). Diffusion-weighted imaging study of patients with essential tremor. *Movement Disorders Journal*, 22(8), 1182–1185.

Mattis S. (1976). Mental Status examination for organic mental syndrome in the elderly patient. En: Bellack L, Karasu TB, (Eds). *Geriatric Psychiatry* (págs. 77-121). New York: Grune and Strattn.

Mazzoni, P., Shabbott, B., & Cortés, J.C. (2012). Motor control abnormalities in Parkinson's disease. *Cold spring harb perspect medicine*, 2(6).

McKinlay, A., Grace, R.C., Dalrymple-Alford, J.C., & Roger, D. (2009). Cognitive characteristics associated with mild cognitive impairment in parkinson's disease. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, 28(2), 121–129.

Metzer, W. S. (1992). Severe essential tremor compared with Parkinson's disease in male veterans: Diagnostic characteristics, treatment and psychosocial complications. *Southern Medical Journal*, 85(8), 825–828.

Miller, K.M., Okun, M.S., Fernandez, H.F., Jacobson, C.E., Rodriguez, R.L., & Bowers, D. (2007). Depression symptoms in movement disorders: comparing Parkinson's disease, dystonia, and essential tremor. *Movement Disorders Journal*, 22(5), 666–672.

Minen, M.T., & Louis, E.D. (2008). Emergence of Parkinson's disease in essential tremor: a study of the clinical correlates in 53 patients. *Movement Disorders Journal*, 23(1), 1602–1605.

Molina, J.A., Gonzalez de la Aleja, F., Bermejo Pareja, F. Martinez-Martín P. (2008). Trastornos del movimiento I. Enfermedad de Parkinson y parkinsonismos (síndromes hipocinéticos). En F. Bermejo-Pareja, J. Porta-Etessam, J. Diaz Guzmán, P. & Martínez-Martín (Eds), *Más de cien escalas en neurología* (Págs. 186-201). Madrid: Biblioteca Aula Médica Ediciones.

Mosimann, U.P., Mather, G., Wesnes, K.A., O'Brien, J.T., Burn, D.J., & McKeith, I.G. (2004). Visual perception in Parkinson disease dementia and dementia with Lewy bodies. *Neurology*, 63(11), 2091–2096.

Morales, J.M., Bermejo, F.P., Benito-León, J., Rivera-Navarro, J., Trincado, R., Gabriel, S. R., Vega, S., & NEDICES Study Group. (2004). Methods and demographic findings of the baseline survey of the NEDICES cohort: a door-to-door survey of neurological disorders in three communities from Central Spain. *International of Public Health*, 118, 426–433.

Morey, C.L. (2007). *Personality Assessment Inventory (PAI)*. Florida: PAR Psychological Assessment Resources, Inc.

Morey, C.L. (2011). *Inventario de evaluación de la personalidad (PAI)*. Madrid: TEA ediciones.

Muslimovic, D., Post, B., Speelman, J.D., & Schmand, B. (2005). Cognitive profile of patients with newly diagnosed Parkinson disease," *Neurology*, 65(8), 1239–1245.

Nasreddine, Z.S., Phillips, N.A., Bédirian, V., Charbonneau, S., Whitehead, V., Collin, I., Cummings, J.L.C., & Chertkow, H. (2005). The Montreal Cognitive Assessment, MoCA: A Brief Screening Tool For Mild Cognitive Impairment. *Journal of the American Geriatrics Society*, 53(4), 695–699.

Neely, K.A., Kurani, A.S., Shukla, P., Planetta, P.J., Wagle Shukla, A., Goldman, J.G., Corcos, D.M., Okun, M.S., & Vaillancourt, D.E.(2014). Functional Brain Activity Relates to 0-3 and 3-8 Hz Force Oscillations in Essential Tremor. *Cerebral Cortex*. pii: bhu142. [Epub ahead of print]

NICE guidance: Depression: management of depression in primary and secondary care- NICE guidance. 2004.

Nicoletti, G., Manners, D., Novellino, F., Condino, F., Malucelli, E., Barbiroli, B., Tonon, C., Arabia, G., Salsone, M., Giofre', L., Testa, C., Lanza, P., Lodi, R., & Quattrone, A. (2010). Diffusion tensor MRI changes in cerebellar structures of patients with familial essential tremor. *Neurology*, 74(12), 988–994.

Noe, E., Marder, K., Bell, K.L., Jacobs, D.M., Manly, J.J., & Stern, Y. (2004). Comparison of dementia with Lewy bodies to Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Movement Disorders Journal*, 19(1), 60-67.

Novellino, F., Cherubini, A., Chiriaco, C., Morelli, M., Salsone, M., Arabia, G., & Quattrone, A. (2013). Brain iron deposition in essential tremor: a quantitative 3-Tesla magnetic resonance imaging study. *Movement Disorders Journal*, 28(2), 196–200.

Oldfield, R.C. (1971). The assessment and analysis of handedness: The Edinburgh Inventory. *Neuropsychologia*, 9(1); 97-113.

Ortega-Cubero, S., Lorenzo-Betancor, O., Lorenzo, E., Alonso, E., Coria, F., Pastor, M.A., Fernandez-Santiago, R., Marti, M.J., Ezquerra, M., Valdeoriola, F., Compta, Y., Tolosa, E., Agundez, J.A., Jimenez-Jimenez, F.J., Gironell, A., Clarimon, J., de Castro, P., Garcia-Martin, E., Alonso-Navarro, H., & Pastor, P. (2013). Fused in sarcoma (FUS) gene mutations are not a frequent cause of essential tremor in Europeans. *Neurobiology of Aging*, 34(10), 2441.e9–2441.e11.

Ozel-Kizil, E.T., Akbostanci, M.C., Ozguven, H.D., & Atbasoglu, E.C. (2008). Secondary social anxiety in hyperkinesias. *Movement Disorders Journal*, 23(5), 641-645.

Ozen Barut, B., Gunal, D.I., Turkmen, C., Mollahasanoğlu, A., & Ankaralı, H. (2013). Clinical and cognitive profiles of patients with both Parkinson's disease and essential tremor. *Acta of Neurology Belgium*, 113(2), 117-125.

Pagan, F.L., Butman, J.A., Dambrosia, J.M., & Hallett, M. (2003) Evaluation of essential tremor with multi-voxel magnetic resonance spectroscopy. *Neurology*, 60(8), 1344–1347.

Pagonabarraga, J., Kulisevsky, J., Llebaria, G., García-Sánchez, C., Pascual-Sedano, B., & Gironell, A. (2008). Parkinson's disease-cognitive rating scale: a new cognitive scale specific for Parkinson's disease. *Movement Disorders Journal*, 23(7), 998-1005.

Palavra, N.C., Naismith, S.L., & Lewis, S.J.G. (2013). Mild Cognitive Impairment in Parkinson's Disease: A Review of Current Concepts. *Neurology Research International*, 2013:576091.

Pankratz, N., & Foroud, T. (2007). Genetics of Parkinson disease. *Genetics in Medicine*, 9(12), 801–811.

Paolo, A.M., Tröster, A.I., Glatt, S.L., Hubble, J.P., & Koller, W.C. (1995). Differentiation of the dementias of Alzheimer's and Parkinson's disease with the dementia rating scale. *Journal of Geriatric, Psychiatry & Neurology*, 8(3), 184-188.

Paris-Robidas, S., Brochu, E., Sintès, M., Emond, V., Bousquet, M., Vandal, M., Pilote, M., Tremblay, C., Di Paolo, T., Rajput, A.H., Rajput, A., & Calon, F. (2012). Defective dentate nucleus GABA receptors in essential tremor. *Brain*, 135(1), 105–116.

Park, K.W., Kim, H.S., Cheon, S.M., Cha, J.K., Kim, S.H., & Kim, J.W. (2011). Dementia with Lewy bodies versus Alzheimer's disease and Parkinson's disease dementia: a comparison of cognitive profiles. *Journal of Clinical Neurology*, 7(1), 19-24.

Partington, J., & Leiter, R. (1949). Partington's Pathways Test. *Psychological Service Center Bulletin*, 1, 11-20.

Passamonti, L., Novellino, F., Cerasa, A., Chiriac, C., Rocca, F., Matina, M.S., Fera, F., & Quattrone, A. (2011). Altered cortical–cerebellar circuits during verbal working memory in essential tremor. *Brain*, 134, 2274–2286.

Peña-Casanova J, Gramunt Fombuena N, & Gich Fullá, J. (2004). Test Neuropsicológicos. Fundamentos para una neuropsicología clínica basada en la evidencias. Barcelona: Masson SA.

Peña-Casanova, J., Quintana-Aparicio, M., Quiñones-Ubeda, S., Aguilar, M., Molinuevo, J.L., Serradell, M., Robles, A., Barquero, M.S., Villanueva, C., Antúnez, C., Martínez-Parra, C., Frank-García, A., Aguilar, M.D., Fernández, M., Alfonso, V., Sol, J.M., Blesa, R., & NEURONORMA Study Team. Spanish Multicenter. (2009). Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for the visual object and space perception battery-abbreviated, and judgment of line orientation. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24(4), 355-370.

Peña-Casanova, J., Quiñones-Ubeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Aguilar, M., Casas, L., Molinuevo, J.L., Robles, A., Rodríguez, D., Barquero, M.S., Antúnez, C., Martínez-Parra, C., Frank-García, A., Fernández, M., Molano, A., Alfonso, V., Sol, J.M., Blesa, R., & NEURONORMA Study Team. (2009b). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for Boston naming test and token test. *Archives of Clinical Neuropsychology*, 24(4), 343-354.

Peña-Casanova, J., Quiñones-Ubeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes, D., Cerulla, N., Molinuevo, J.L., Ruiz, E., Robles, A., Barquero, M.S., Antúnez, C., Martínez-Parra, C., Frank-García, A., Fernández, M., Alfonso, V., Sol, J.M., Blesa, R., & NEURONORMA Study Team. (2009c). Spanish

Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal fluency tests. *Archives Clinical of Neuropsychology*, 24(4), 395-411.

Peña-Casanova, J., Quiñones-Ubeda, S., Gramunt-Fombuena, N., Quintana, M., Aguilar, M., Molinuevo, J.L., Serradell, M., Robles, A., Barquero, M.S., Payno, M., Antúnez, C., Martínez-Parra, C., Frank-García, A., Fernández, M., Alfonso, V., Sol, J.M., Blesa, R., & NEURONORMA Study Team. (2009d). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for the Stroop color-word interference test and the Tower of London-Drexel. *Archives Clinical of Neuropsychology*, 24(4), 413-429.

Peña-Casanova, J., Quiñones-Ubeda, S., Quintana-Aparicio, M., Aguilar, M., Badenes, D., Molinuevo, J.L., Torner, L., Robles, A., Barquero, M.S., Villanueva, C., Antúnez, C., Martínez-Parra, C., Frank-García, A., Sanz, A., Fernández, M., Alfonso, V., Sol, J.M., Blesa, R., & NEURONORMA Study Team. (2009e). Spanish Multicenter Normative Studies (NEURONORMA Project): norms for verbal span, visuo-spatial span, letter and number sequencing, trail making test, and symbol digit modalities test. *Archives Clinical of Neuropsychology*, 24(4), 321-341.

Petersen, R.C. (2004). Mild cognitive impairment as a diagnostic entity. *Journal of Internal Medicine*, 256(3), 183-194.

Petersen, R.C., Smith, G.E., Waring, S.C., Ivnik, R.J., Tangalos, E.G., & Kokmen, E. (1999). Mild cognitive impairment. Clinical characterization and outcome. *Archives of Neurology*, 56(6), 760.

Petrova, M., Raycheva, M., & Traykov, L. (2012). Cognitive profile of the earliest stage of dementia in Parkinson's disease. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias*, 27(8), 614-619.

Pfeffer, R.I., Kurosaki, T.T., Harrah, C.H., Chance, J.M., & Filos, S. (1982). Measurement of functional activities in older adults in the community. *Journal of Gerontology*, 37(3), 323-329.

Poewe, W., Karamat, E., Kemmler, G.W., & Gerstenbrand, F. (1990). The premorbid personality of patients with Parkinson's disease: a comparative study with healthy controls and patients with essential tremor. *Advances in Neurology*, 53, 339-342.

Pollock, M., & Hornabrook, R.W. (1966). The prevalence, natural history and dementia of Parkinson's disease. *Brain*, 89(3), 429-448.

Polymeropoulos, M.H., Higgins, J.J., Golbe, L.I., Johnson, W.G., Ide, S.E., Di Iorio, G., Sanges, G., Stenroos, E.S., Pho, L.T., Schaffer, A.A., Lazzarini, A.M., Nussbaum, R.L., & Duvoisin, R.C. (1996). Mapping of a gene for Parkinson's disease to chromosome 4q21-q23. *Science*, 274(5290), 1197-1199.

Ponsen, M.M., Stoffers, D., Booij, J., van Eck-Smit, B.L., Wolters, E., & Berendse, H.W. (2004). Idiopathic hyposmia as a preclinical sign of Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 56(2), 173-181.

- Pontone, G., Williams, J.R., Basset, S.S., & Marsh, L. (2006). Clinical features associated with impulse control disorders in Parkinson disease. *Neurology*, 67(7), 1258-1261.
- Postuma, R.B., Aarsland, D., Barone, P., Burn, D.J., Hawkes, C.H., Oertel, W., & Ziemssen, T. (2012). Identifying prodromal Parkinson's disease: pre-motor disorders in Parkinson's disease. *Movement Disorders Journal*, 27(5), 617-626.
- Pringsheim, T., Jette, N., Frolkis, A., & Steeves, T.D. (2014). The prevalence of Parkinson's disease: a systematic review and meta-analysis. *Movement disorders Journal*, 29(13), 1583-90
- Quattrone, A., Cerasa, A., Messina, D., Nicoletti, G., Hagberg, G.E., Lemieux, L., Novellino, F., Lanza, P., Arabia, G., & Salzone, M. (2008). Essential head tremor is associated with cerebellar vermis atrophy: a volumetric and voxel-based morphometry MR imaging study. *American Journal of Neuroradiology*, 29(9), 1692-1697.
- Rajput, A.H., Offord, K.P., Beard, C.M., & Kurland, L.T. (1984). Essential tremor in Rochester, Minnesota: a 45-year study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 47(7), 466-470.
- Rajput, A.H., & Rajput, A. (2011). Significance of cerebellar Purkinje cell loss to pathogenesis of essential tremor. *Parkinsonism & Related Disorders*, 17(6), 410-412.
- Rajput, A., Rajput, A.H., & Rajput, M.L., Encarnacion, M., Bernales, C.Q., Ross, J.P., Farrer, M.J., & Vilarino-Guell, C. (2014). Identification of FUS p.R377W in essential tremor. *Europe Journal of Neurology*. 21 (2), 361-363.
- Rajput, A.H., Rozdilsky, B., Ang, L., & Rajput, A. (1991). Clinicopathologic observations in essential tremor: report of six cases. *Neurology*, 41(9), 1422-1424.
- Rajput, A.H., Rozdilsky, B., Ang, L., & Rajput, A. A. (1993). Significance of parkinsonian manifestations in essential tremor. *Canadian Journal of Neurological Science*, 20(2), 114-117.
- Rami, L., Serradell, M., Bosch, B., Villar, A., & Molinuevo, J.L. (2007). Valores normativos de tests de función cognitiva frontal para la población mayor de 60 años. *Revista de Neurologia*, 45(5), 268-271.
- Ramos-Brieva, J.C. A. (1986). Validación de la versión castellana de la escala de Hamilton para la depresión. *Actas Luso-Españolas de Neurologia, Psiquiatria & ciencias afines*, 14(4), 324-334.
- Rao, A.K., Gilman, A., & Louis, E.D. (2014). Balance Confidence and Falls in Nondemented Essential tients: The Role of Cognition. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 95(10), 1832-1837.
- Rapoport, M., van Reekum, R. & Mayberg, H. (2000). The role of the cerebellum in cognition and behavior: a selective review. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, 12(2), 193-198.

- Reid, W.G., Hely, M.A., Morris, J.G., Loy, C., & Halliday, G.M. (2011). Dementia in Parkinson's disease: a 20-year neuropsychological study (Sydney Multicentre Study). *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 82(9), 1033-1037.
- Reijnders, J.S.A.M, Ehrt, U., Lousberg, R., Aarsland, D., & Leentjens, A.F.G. (2009). The association between motor subtypes and psychopathology in Parkinson's disease. *Parkinsonism and Related Disorders*, 15(5), 379–382.
- Rey A. (1958).Memorisation d'une serie de 15 mots en 5 repetitions. Paris: Presses Universitaires des Frances.
- Rey, A. (1959). Le test de Copie de Figure Complexe. Paris: Editions Centre de Psychologie Appliquee.
- Rey, A., (1964). L'ExamEn Clinique en Psychologie. Paris: Presses Universitaires de France.
- Ribera, G., Martí, M. J., & Tolosa, E. (1989). Evaluación del temblor: Propuesta de una nueva escala. En: S., Giménez Roldan (Ed.), Escalas de evaluación de la enfermedad de Parkinson y trastornos de movimiento.Barcelona: MCR.
- Richards, M., Marder, K., Cote, L., & Mayeux, R. (1994). Interrater reliability of the Unified Parkinson's Disease Rating Scale motor examination. *Movement Disorders Journal*, 9(1), 89-91.
- Rinne, J.O., Portin, R., Ruottinen, H., Nurmi, E., Bergman, J., Haaparanta, M., & Solin, O. (2000). Cognitive impairment and the brain dopaminergic system in Parkinson disease: [18F] fluorodopa positron emission tomographic study. *Archives of Neurology*, 57(4), 470–475.
- Rocca, W.A., Bower, J.H., Ahlskog, J.E., Elbaz, A., Grossardt, B.R., McDonnell, S.K., Schaid, D.J., & Maraganore, D.M. (2007). Increased risk of essential tremor in first-degree relatives of patients with Parkinson's disease. *Movement Disorders Journal*, 22(11),1607-1614.
- Ross, G.W., Petrovitch, H., Abbott, R.D., Tanner, C.M., Popper, J., Masaki, K., Launer, L., & White, L.R. (2008). Association of olfactory dysfunction with risk for future Parkinson's disease. *Annals of Neurology*, 63(2), 167-173.
- Roy, M., Boyer, L., & Barbeau, A. (1983). A prospective study of 50 cases of familial parkinsonism. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 10(1), 37–42.
- Ruff, R.M. (1988). Ruff Figural Fluency Test administration manual. San Diego, CA: Neuropsychological Resources.
- Ruonala, V., Meigal, A., Rissanen, S.M., Airaksinen, O., Kankaanpaa, M., & Karjalainen, P.A. (2013). EMG signal morphology in essential tremor and Parkinson's disease. *35th Annual International Conference of the IEEE EMBS*; 5765–5768.
- Salisachs, P., & Findley, L.J. (1984). Problems in the differential diagnosis of essential tremor. En: L.J. Findley & R. Capildeo (Eds.), *Movement disorders: tremor*(págs.219-224). London: MacMillan.

- Sahin, H.A., Terzi, M., Ucak, S., Yapici, O., Basoglu, T., & Onar, M. (2006). Frontal functions in young patients with essential tremor: a case comparison study. *The Journal of Neuropsychiatry & Clinical Neurosciences*, 18(1), 64–72.
- Schneier, F.R., Barnes, L.F., Albert, S.M., & Louis, E.D. (2001). Characteristics of social phobia among persons with essential tremor. *The Journal of Clinical Psychiatry*, 62(5), 367-772.
- Schmahmann, J. (1996) From movement to thought: anatomic substrates of the cerebellar contribution to cognitive processing. *Human Brain Mapping*, 4(3), 174–198.
- Schmahmann, J.D., & Sherman, J.C. (1998). The cerebellar cognitive affective syndrome. *Brain*, 121(4), 561–579.
- Schnitzler, A., Munks, C., Butz, M., Timmermann, L., & Gross, J. (2009). Synchronized brain network associated with essential tremor as revealed by magnetoencephalography. *Movement Disorders Journal*, 24(11), 1629–1635.
- Schuurman, P.R., Bosch, D.A., Bossuyt, P.M., Bonsel, G.J., van Someren, E.J., de Bie, R.M., Merkus, M.P., & Speelman, J.D. (2000). A comparison of continuous thalamic stimulation and thalamotomy for suppression of severe tremor. *The New England Journal of Medicine*, 342(7), 461–468.
- Schrag, A., Jahanshahi, M., & Quinn, N. (2000). What contributes to quality of life in patients with Parkinson's disease? *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, 69(3), 308– 312.
- Schretlen, DJ. (1996).Brief test of attention. Odessa: Psychological Assessment Resources; 1996.
- Schroll, H., Horn, A., Gröschel, C., Brücke, C., Lütjens, G., Schneider, G.H., Krauss, J.K., Kühn, A.A., & Hamker, F.H. (2015). Differential contributions of the globus pallidus and ventral thalamus to stimulus-response learning in humans. *Neuroimage*, pii: S1053-8119(15)00681-3.
- Sengul, Y., Sengul, H.S., Sural, M.K., Bakim, B., & Forta, H. (2014). A comparison between rate of nonmotor symptom development in essential tremor and Parkinson's disease. *Acta Neurologica Belgica*, Dec 21.
- Setó-Salvia, N., Clarimón, J., Pagonabarraga, J., Pascual-Sedano, B., Campolongo, A., Combarros, O., Mateo, J.I., Regaña, D., Martínez-Corral, M., Marquié, M., Alcolea, D., Suárez-Calvet, M., Molina-Porcel, L., Dols, O., Gómez-Isla, T., Blesa, R., Lleó, A., & Kulisevsky, J. (2011). Dementia risk in parkinson disease: disentangling the role of MAPT Haplotypes. *Archives of Neurology*, 68(3), 359–364.
- Shah, M., Muhammed, N., Findley, L.J., & Hawkes, C.H. (2008). Olfactorytests in the diagnosis of essential tremor. *Parkinsonism & Related Disorders*, 14(7), 563-568.
- Shahed, J., & Jankovic, J. (2007). Exploring the relationship between essential tremor and Parkinson's disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 13(2), 67–76.

- Shallice, T. (1982) Specific impairment of planning. *Philosophical Transactions of the Royal Society of London*, 298(1089), 199–209.
- Shill, H.A., Adler, C.H., Sabbagh, M.N., Connor, D.J., Caviness, J.N., Hentz, J.G., & Beach, T.G. (2008). Pathologic findings in prospectively ascertained essential tremor subjects. *Neurology*, 70(16), 1452–1455.
- Shill, H.A., Hentz, G.J., Jacobson, A.S., Belden, C., Sabbagh, M.N., Beach, T.G., Driver-dunckley, E., & Adler C.H. (2014). Essential Tremor in the Elderly and Risk for Dementia. *Journal of Neurodegenerative Diseases*. Article ID 328765, 5 pages.
- Shin, D.H., Han, B.S., Kim, H.S., & Lee, P.H. (2008). Diffusion tensor imaging in patients with essential tremor. *American Journal of Neuroradiology*, 29(1), 151–153.
- Siderowf, A., Xie, S.X., Hurtig, H., Weintraub, D., Duda, J., Chen-Plotkin, A., Shaw, L.M., Van Deerlin, V., Trojanowski, J.Q., & Clark, C. (2010). CSF amyloid β 1-42 predicts cognitive decline in Parkinson disease. *Neurology*, 75(12), 1055–1061.
- Simon, H.A. (1975). The functional equivalence of problem solving skills. *Cognitive Psychology*, 7:268-288.
- Sinoff, G., Badarny, S. (2014). Mild cognitive impairment, dementia, and affective disorders in essential tremor: a prospective study. *Tremor Other Hyperkinetic Movements (N Y)*. 24;4:227.
- Sinoff, G., Ore, L., Zlotogorsky, D., & Tamir, A. (1999). Short anxiety screening test a brief instrument for detecting anxiety in the elderly. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, 14(12), 1062–1071.
- Song, I.U., Kim, J.S., Jeong, D.S., & Song, H.J., & Lee, K.S. (2008). Early neuropsychological detection and the characteristics of Parkinson's disease associated with mild dementia. *Parkinsonism & Related Disorders*, 14(7), 558-562.
- Spanaki, C., & Plaitakis, A. (2009). Essential tremor in Parkinson's disease kindred from a population of similar genetic background. *Movement Disorders Journal*, 24(11), 1662–1668.
- Spree O, Strauss E. A. (1998). Compendium of neuropsychological test, 2nd ed. New York: Oxford University Press.
- Spielberger, C. D. (1989). State-Trait Anxiety Inventory: Bibliography (2nd ed.). Palo Alto: Consulting Psychologists Press.
- SPSS, Statistical Package for the Social Sciences, Inc. Chicago, IL 2012.
- Starkstein, S.E., Mayberg, H.S., Preziosi, T.J., Andrezejewski, P., Leiguarda, R., & Robinson, R.G. (1992). Reliability, validity, and clinical correlates of apathy in Parkinson's disease. *Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neuroscience*, 4(2), 134-139.
- Starkstein, S.E., Sabe, L., Petracca, G., Chemerinski, E., Kuzis, G., Merello, M., & Leiguarda, R. (1996). Neuropsychological and psychiatric differences between

- Alzheimer's disease and Parkinson's disease with dementia. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 61(4), 381-387.
- Stern, R.A., & White, T. (2003). The Neuropsychological Assessment Battery (NAB) administration, scoring and interpretation manual. Lutz: Psychological Assessment Resources Inc.
- Stolze, H., Petersen, G., Raethjen, J., Wenzelburger, R., & Deuschl, G. (2001). The gait disorder of advanced essential tremor. *Brain*, 124(11), 2278-2286.
- Stroop, J.R. (1935). Studies of Interferencies in serial verbal reaction. *Journal of Experimental Psychology*, 18, 643-662.
- Sutherland, G.T., Sheedy, D., & Kril, J.J. (2014). Neuropathology of alcoholism. *Handbook of Clinical Neurology*, 125, 603-615.
- Takarada, T., Tamaki, K., Takumi, T., Ogura, M., Ito, Y., Nakamichi, N., & Yoneda, Y. (2009). A protein-protein interaction of stress-responsive myosin VI endowed to inhibit neural progenitor self-replication with RNA binding protein. TLS, in murine hippocampus. *Journal of Neurochemistry*, 110(5), 1457-1468.
- Tallón-Barranco, A., Vázquez, A., Jiménez-Jiménez, F., Ortí-Pareja, M., Gasalla, T., Cabrera-Valdivia, F., Benito-León, J., & Molina, J.A. (1997). Clinical features of essential tremor seen in clinical practice: a study of 357 patients. *Parkinsonism & Related Disorders*, 3(4), 187-190.
- Tan, E.K., Lee, S.S., Fook-Chong, S., & Lum, S.Y. (2008). Evidence of increased odds of essential tremor in Parkinson's disease. *Movement Disorders Journal*, 23(7), 993-997.
- Tanner, C.M., Goldman, S.M., Lyons, K.E., Aston, D.A., Tetrud, J.W., Welsh, M.D., Langston, J.W., & Koller, W.C. (2001). Essential tremor in twins: an assessment of genetic vs environmental determinants of etiology. *Neurology*, 57(8), 1389-1391.
- Tasker, R. R., Munz, M., Junn, F. S. C. K., Kiss, Z. H. T., Davis, K., Dostrovsky, J. O., & Lozano, A. M. (1997). Deep brain stimulation and thalamotomy for tremor compared. *Acta Neurochirurgica*, 68, 49-53.
- Tasker, R. R. (1998). Deep brain stimulation is preferable to thalotomy for tremor suppression. *Surgical Neurology*, 49(2), 143-153.
- Tedrus, G.M.A.S., Fonseca, L.C., Letro, G.H., Bossoni, A.S., & Samara, A.B. (2009). - "Dementia and mild cognitive impairment in patients with Parkinson's disease". *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, 67(2B), 423-427.
- Teipel, S.J., Willoch, F., Ishii, K., Bürger, K., Drzezga, A., Engel, R., Bartenstein, P., Möller, H.J., Schwaiger, M., & Hampel H. (2006). Resting state glucose utilization and the CERAD cognitive battery in patients with Alzheimer's disease. *Neurobiology of Aging*, 27(5), 681-690.
- Teive, H.A. (2012). Essential tremor: phenotypes. *Parkinsonism and Related Disorders*, 18(1), 140-142.

Thawani, S.P., Schupf, N., & Louis, E.D. (2009). Essential tremor is associated with dementia: prospective population-based study in New York. *Neurology*, 73(8), 621–625.

Thenganatt, M.A., & Louis, E.D. (2012). Personality profile in essential tremor: a case-control study. *Parkinsonism and Related Disorders*, 18(9), 1042–1044.

Thier, S., Lorenz, D., Nothnagel, M., Poremba, C., Papengut, F., Appenzeller, S., Paschen, S., Hofschulte, F., Hussl, A.C., Hering, S., Poewe, W., Asmus, F., Gasser, T., Schols, L., Christensen, K., Nebel, A., Schreiber, S., Klebe, S., Deuschl, G., & Kühlenbaumer, G. (2012). Polymorphisms in the glial glutamate transporter SLC1A2 are associated with essential tremor. *Neurology*, 79(3), 243–248.

Timmermann, L., Gross, J., Dirks, M., Volkmann, J., Freund, H.J., & Schnitzler, A. (2003) The cerebral oscillatory network of Parkinsonian resting tremor. *Brain*, 126(1), 199–212.

Tröster, A.I., Fields, J.A., Pahwa, R., Wilkinson, S.B., Strait-Tröster, K.A., Lyons, K., Kieltyka, J., & Koller WC. (1999). Neuropsychological and quality of life outcome after thalamic stimulation for essential tremor. *Neurology*, 53(8), 1774–1780.

Tröster, A.I., Woods, S.P., Fields, J.A., Lyons, K.E., Pahwa, R., Higginson, C.I., & Koller, W.C. (2002). Neuropsychological deficits in essential tremor: an expression of cerebello-thalamo-cortical pathophysiology? *European Journal of Neurology*, 9(2), 143–151.

Tucker, M.A., Ogle, S.J., Davison, J.G., & Eilenberg, M.D. (1987). Validation of a brief screening test for depression in the elderly. *Age and Ageing*, 16(3):139–144.

Van der Werf, Y.D., Witter, M.P., Uylings, H.B.M., & Jolles, J. (2000). Neuropsychology of infarctions in the thalamus: A review. *Neuropsychologia*, 38(5), 613–627.

Verbaan, D., Marinus, J., Visser, M., van Rooden, S.M., Stiggelbout, A.M., Middelkoop, H.A., & van Hilten, J.J. (2007). Cognitive impairment in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 78(11), 1182–1187.

Vilariño-Güell, C., Ross, O.A., Wider, C., Jasinska-Myga, B., Cobb, S.A., Soto-Ortolaza, A.I., Kachergus, J.M., Keeling, B.H., Dachsel, J.C., Melrose, H.L., Behrouz, B., Wszolek, Z.K., Uitti, R.J., Aasly, J.O., Rajput, A., & Farrer, M.J. (2010). LINGO1 rs9652490 is associated with essential tremor and Parkinson disease. *Parkinsonism & Related Disorders*, 16(2), 109–111.

Vitale, C., Gulli, R., Ciotti, P., Scaglione, C., Bellone, E., Avanzino, L., Lantieri, F., Abbruzzese, G., Martinelli, P., Barone, P., & Mandich, P. (2008). DRD3 Ser9Gly variant is not associated with essential tremor in a series of Italian patients. *European Journal of Neurology*, 15(9), 985–987.

Voon, V., Hassan, K., Zurowski, M., Duff-Canning, S., de Souza, M., Fox, S., Lang, A.E., & Miyasaki, J. (2006). Prospective prevalence of pathologic gambling and medication association in Parkinson disease. *Neurology*, 66(11), 1750–1752.

Weintraub, D., Doshi, J., Koka, D., Davatzikos, C., Siderowf, A.D., Duda, J.E., Wolk, D.A., Moberg, P.J., Xie, S.X., & Clark, C.M. (2011). Neurodegeneration across stages of cognitive decline in Parkinson disease. *Archives of Neurology*, 68(12), 1562–1568.

Weintraub, D., Moberg, P.J., Culbertson, W.C., Duda, J.E., & Stern, M.B. (2004). Evidence for impaired encoding and retrieval memory profiles in Parkinson disease. *Cognitive Behavioral Neurology*, 17(4), 195–200.

Weintraub, D., Siderowf, A.D., Potenza, M.N., Goveas, J., Morales, K.H., Duda, J.E., Moberg, P.J., & Stern, M.B. (2006). Association of dopamine agonist use with impulse control disorders in Parkinson disease. *Archives of Neurology*, 63(7), 969–73.

Wechsler, D. (1997). Wechsler Adult Intelligence Scale-III. San Antonio: The Psychological Corporation.

Wechsler, D. (2001). WAIS-III. Escala de inteligencia de Wechsler para adult-III. Madrid, TEA.

Wechsler, D. WMS-III. (1997b) Administration and Scoring Manual. San Antonio: The Psychological Corporation.

Wechsler, D. (2004). WMS-III. Escala de memoria de Wechsler-III. 3ª ed. Madrid. TEA Ediciones.

Wechsler, D., & Kaufman, A. (2001). WAIS-III. Escala de inteligencia de Wechsler para adultos (III). Madrid: Tea Ediciones.

Williams-Gray, C.H., Evans, J.R., Goris, A., Foltynie, T., Ban, M., Robbins, T.W., Brayne, C., Kolachana, B.S., Weinberger, D.R., Sawcer, S.J., & Barker, R.A. (2009). The distinct cognitive syndromes of Parkinson's disease: 5 year follow-up of the CamPaIGN cohort. *Brain*, 132(11), 2958–2969.

Williams-Gray, C.H., Foltynie, T., Brayne, CEG., Robbins, TW., & Barker, RA. (2007). Evolution of cognitive dysfunction in an incident Parkinson's disease cohort. *Brain*, 130(7), 1787–1798.

Williams-Gray, C.H., Mason, S.L., Evans, J.R., Foltynie, T., Brayne, C., Robbins, T.W., & Barker, R.A. (2013). The CamPaIGN study of Parkinson's disease: 10-year outlook in an incident population-based cohort. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 84(11), 258–264.

Wills, A.J., Jenkins, I.H., Thompson, P.D., Findley, L.J., & Brooks, D.J. (1994). Red nuclear and cerebellar but no olivary activation associated with essential tremor: a positron emission tomographic study. *Annals of Neurology*, 36(4), 636–642.

Wills, A.J., Jenkins, I.H., Thompson, P.D., Findley, L.J., & Brooks, D.J. (2005). A positron emission tomography study of cerebral activation associated with essential and writing tremor. *Archives of Neurology*, 52(3), 299–305.

Woods, S.P., Scott, J.C., Fields, J.A., Poquette, A., & Tröster, A.I. (2008). Executive dysfunction and neuropsychiatric symptoms predict lower health status in essential tremor. *Cognitive Behavioral Neurology*;21(1), 28-33.

Wu, Y.R., Foo, J.N., Tan, L.C., Chen, C.M., Prakash, K.M., Chen, Y.C., Bei, J.X., Au, W.L., Chang, C.W., Wong, T.Y., Liu, J.J., Zhao, Y., & Tan, E.K. (2013). Identification of a novel risk variant in the FUS gene in essential tremor. *Neurology*, 81(6), 541–544.

Yahr, M.D., Orosz, D., & Purhohit, D.P. (2003). Co-occurrence of essential tremor and Parkinson's disease: clinical study of a large kindred with autopsy findings. *Parkinsonism & Related Disorders*, 9(4), 225–231.

Zimmermann, R., Deuschl, G., Hornig, A., Schulte-Monting, J., Fuchs, G., & Lucking, C.H. (1994). Tremors in Parkinson's disease: symptom analysis and rating. *Clinical Neuropharmacology*, 17(4), 303-314.

Zinszner, H., Sok, J., Immanuel, D., Yin, Y., & Ron, D. (1997b). TLS (FUS) binds RNA in vivo and engages in nucleo-cytoplasmic shuttling. *Journal of Cell Science*, 110(15), 1741–1750.

CAPÍTULO VIII

ANEXOS

ANEXO 1. CONSENTIMIENTO INFORMADO AL PACIENTE.

HOJA DE INFORMACIÓN AL PACIENTE

Título: NeuroTREMOR

El temblor es un síntoma muy frecuente entre la población y, en muchas ocasiones, muy incapacitante afectando la calidad de vida del que lo sufre. En la actualidad, los tratamientos para muchos de los tipos de temblores son de poca efectividad y no exentos de efectos secundarios. Nuestra intención es profundizar en el conocimiento de las bases del temblor así como buscar una alternativa al tratamiento del mismo.

Los objetivos del estudio que se le propone participar de forma voluntaria es:

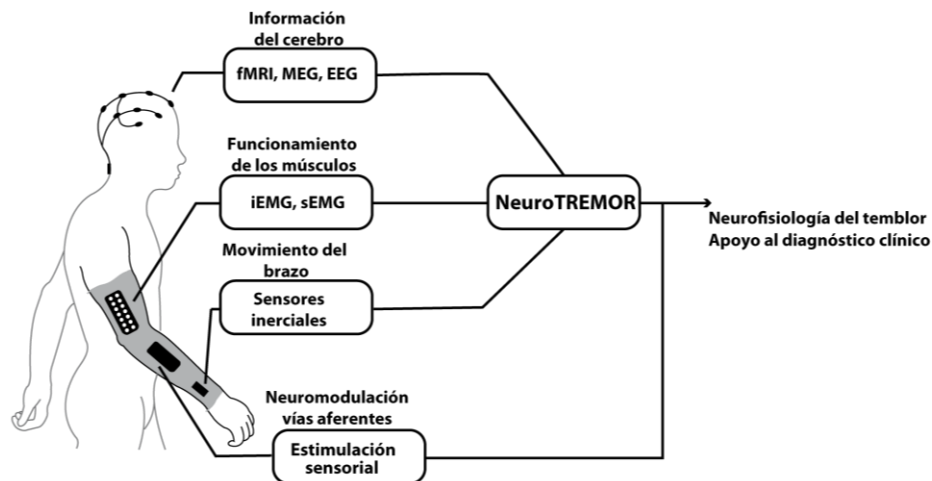
- 1) Generar nuevo conocimiento sobre diferentes patologías que generan temblor, en particular la Enfermedad de Parkinson y el temblor Esencial. Se espera que esos nuevos conocimientos permitan el desarrollo de nuevas técnicas que permitan mejorar el diagnóstico de los temblores.
- 2) Evaluar, tanto clínica como funcionalmente, un sistema para el tratamiento del temblor de los brazos.

Para alcanzar los objetivos se requiere la realización de una serie de medidas en personas que padecen enfermedades que producen temblor. En este estudio nuestros objetivos son:

1. Medir el **funcionamiento de los músculos** del brazo.
2. Medir la **actividad del cerebro**, para poder saber cuáles son las partes del cerebro relacionadas con el temblor.
3. Medir los **movimientos del brazo** para saber de qué manera, el funcionamiento de los músculos influye en el movimiento final, así como identificar el tipo de temblor generado por las diferentes enfermedades.
4. Determinar en la **sangre** la presencia de Harmalinas y Harminas (unos tóxicos), los cuales podrían estar implicados en el riesgo para desarrollar temblor esencial.
5. Realizar una evaluación cognitiva, para determinar el perfil cognitivo del temblor esencial.

Para realizar estas medidas es necesario colocar sensores sobre el brazo, para medir el funcionamiento de los músculos y el movimiento del brazo y sobre la cabeza para medir la actividad del cerebro.

En una fase posterior del proyecto, después del análisis de la información obtenida durante las sesiones de medidas, se evaluará la neuroestimulación de vías aferentes del cerebro como terapia para el temblor. Para ello, se colocarán electrodos sobre su brazo que, mediante la aplicación de pequeños campos eléctricos, modificarán el funcionamiento de las aferencias cerebrales y reducirán el temblor. Muy probablemente, el sistema se tendrá que personalizar para cada usuario para aumentar su eficacia. La siguiente figura ilustra el funcionamiento de la plataforma.



Dicho estudio se le ha propuesto por padecer temblor esencial, enfermedad de Parkinson, esclerosis múltiple, temblor postraumático, o ser un sujeto sin ninguna de estas enfermedades (sujeto de control). En estudios de investigación como el que se le propone es preciso comparar los resultados obtenidos en el grupo de pacientes con los de personas sanas de edades y sexos similares.

El objetivo del estudio es exclusivamente de investigación, y es probable que los resultados obtenidos no signifiquen un beneficio directo para usted, si bien posiblemente puedan servir para conocer algunos de los mecanismos que contribuyen al desarrollo del temblor esencial o la enfermedad de Parkinson o de otro tipo de temblores. Los datos personales obtenidos a partir del estudio serán tratados con absoluta confidencialidad (al recoger sus datos clínicos y su muestra se les asignará un código numérico aleatorio que no podrá volver a ser identificado). Los resultados se archivarán en una base de datos anónima.

Asimismo, se le solicitará su permiso para la extracción de una muestra sanguínea, la realización de una resonancia magnética y de una magnetoencefalografía, una video-filmación de la exploración médica que se le practique, un análisis de la espiral, y una neuroestimulación periférica. En las siguientes páginas se encontrará información específica de cada una de ellas. En las siguientes sesiones se describirán en detalle cada una de ellas y se requerirá su consentimiento para la realización de los experimentos. En general, no se prevé ningún riesgo asociado a ninguna de ellas en relación a su participación en el estudio que es siempre voluntaria y que puede retirarse del estudio en cualquier momento sin ningún tipo de perjuicio.

Antes de firmar este documento, si desea más información o tiene cualquier cuestión, no dude en preguntarnos. Conforme a lo dispuesto en la LOPD (Ley de Protección de Datos) 15/1999 del 13 de Diciembre y al R.D. 1720/2007 se informa de que sus datos serán tratados e incorporados a ficheros del área 11 de Atención especializada con fines asistenciales, de gestión, investigación científica y docencia. Sólo podrían ser cedidos a organismos autorizados. Podría ejercer derecho a acceso, cancelación, rectificación y oposición en la gerencia de Área.

Algunas de las técnicas utilizadas en este estudio requieren su consentimiento informado. De acuerdo a la Ley de investigación biomédica 14/2007, de 3 de julio, este proyecto de investigación tiene contratado un aseguramiento previo para cubrir los daños y perjuicios que pudieran derivarse de aquella para la persona en la que se lleve a efecto.

Yo, **D./Dña.**....., con **D.N.I.**....., y habiendo recibido información del **proyecto NeuroTREMOR**, desarrollado por el Hospital 12 de Octubre, en el que voy a prestar mi colaboración, realizando actividades relativas a “*ensayos de usabilidad de un sistema para reducir el temblor.*”; y habiendo sido suficientemente **informado/a** de las tareas a realizar, condiciones de las mismas, objetivos del proyecto y uso que se le va a dar a la información obtenida en el transcurso de la colaboración **por** a quien he podido hacer preguntas sobre el mismo.

Comprendo que mi participación es voluntaria, y que puedo retirarme del estudio en cualquier momento. Por lo que doy libremente mi conformidad para:

SÍ **N**
 O

- ☐ ☐ Participar en el presente estudio.
- ☐ ☐ Registrar imágenes de mi participación en el estudio.
- ☐ ☐ Incluir las imágenes obtenidas en publicaciones y materiales promocionales de ámbito científico.
- ☐ ☐ Incluir los datos personales en un fichero automatizado propiedad del Hospital 12 de Octubre cuya finalidad es **la localización de personas que colaboren en la realización de estudios desarrollados por el hospital**. Los datos serán tratados conforme establece la Ley Orgánica 15/1999, de 13 de diciembre, de Protección de Datos de Carácter Personal.

Fdo:

Fdo:.....

El participante, tutor o representante legal.

La persona que ha informado.

Madrid, a, de..... de 2012

ANEXO 2. ESCALAS MOTORAS

ESCALA FAHN-TOLOSA-MARÍN PARA EL TEMBLOR

Fahn S, Tolosa E, Marín C. Clinical rating scale for tremor. En: Jankovic J, Tolosa E, eds. Parkinson's disease and movement disorders. Baltimore: Williams & Wilkins, 1993 (2nd ed): 271-280.

PARTE A. LOCALIZACIÓN / SEVERIDAD DEL TEMBLOR

PARTE A. LOCALIZACIÓN / SEVERIDAD DEL TEMBLOR

| | REPOSO | POSTURA | ACCIÓN/ INTENCIÓN | TOTAL |
|-------------------------|----------|----------|-------------------|-------|
| 1. T. FACIAL | | | XXXXXXXX | |
| 2. T. LINGUAL | | | XXXXXXXX | |
| 3. T. DE LA VOZ | XXXXXXXX | XXXXXXXX | | |
| 4. T. CEFÁLICO | | | XXXXXXXX | |
| 5. T. DEL MSD | | | | |
| 6. T. DEL MSI | | | | |
| 7. T. TRUNCAL | | | XXXXXXXX | |
| 8. T. DEL MID | | | | |
| 9. T. DEL MII | | | | |
| 10. T. ORTOSTÁTICO | XXXXXXXX | | XXXXXXXX | |
| SUBTOTAL A (máximo 88): | | | | |

1-10. Temblor. Puntúe el temblor:

En reposo (el temblor de cabeza y de tronco se evalúa con el paciente tumbado).

Con el mantenimiento postural (miembros superiores: brazos extendidos, muñecas con leve extensión, dedos separados; miembros inferiores: piernas flexionadas por las caderas y rodillas, pies en dorsiflexión; lengua: en protusión; cabeza y tronco: con el paciente sentado o en bipedestación).

Con la acción e intención (miembros superiores: dedo-nariz y otras acciones; miembros inferiores: primer dedo del pie-dedo del examinador con postura semiflexionada).

0. Sin temblor.

1. Leve; apenas perceptible. Puede ser intermitente.
2. Moderado; amplitud < 2 cm. Puede ser intermitente.
3. Marcado; amplitud 2-4 cm.
4. Grave; amplitud > 4 cm.

PARTE B. TAREAS MOTORAS ESPECÍFICAS

11. Escribir. Haga que el paciente escriba la siguiente frase: “Esto es una muestra de mi mejor escritura”, firme con su nombre y anote la fecha.

0. Normal.

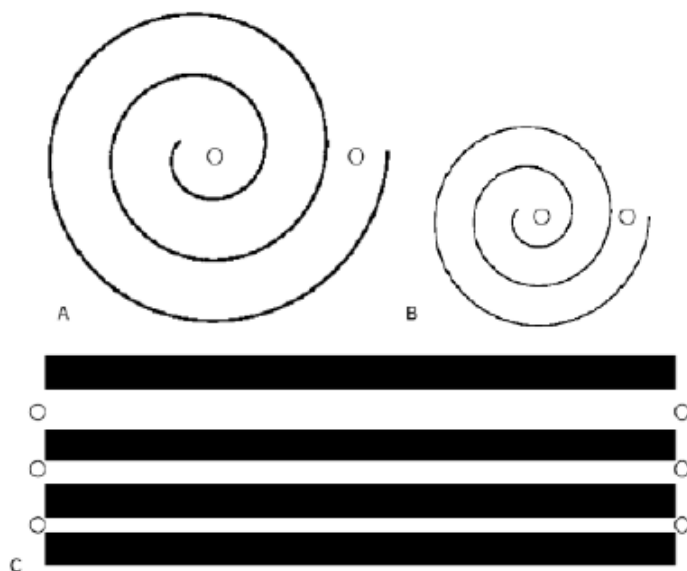
1. Levemente anormal. Escritura algo desordenada, temblorosa.
2. Moderadamente anormal. Legible, pero con temblor considerable.
3. Marcadamente anormal. Ilegible.
4. Gravemente anormal. Incapaz de mantener el lápiz o bolígrafo sobre el papel sin sujetarse con la otra mano.

12-14. Dibujar (partes A, B y C).

Pida al paciente que una los dos puntos en cada uno de los dibujos sin cruzar la línea. Evalúe cada mano comenzando por la menos afectada, sin apoyar la mano ni el brazo sobre la mesa.

0. Normal.

1. Levemente tembloroso. Puede cruzar las líneas ocasionalmente.
2. Moderadamente tembloroso o cruza las líneas frecuentemente.
3. Realiza la tarea con gran dificultad. Muchos errores.
4. Incapaz de completarla.



15. Verter líquidos.

Utilice vasos de plástico firmes (8 cm. de alto), llenos de agua hasta 1 cm. del borde. Pida al paciente que vierta el agua de uno a otro.

Evalúe cada mano de forma independiente.

0. Normal.

1. Con más cuidado que una persona sin temblor, pero sin derramar agua.
2. Derrama una pequeña cantidad de agua (hasta un 10% del total).
3. Derrama bastante agua (10-50%).
4. Incapaz de hacerlo sin derramar casi toda el agua.

PARTE C. DISCAPACIDAD FUNCIONAL COMO CONSECUENCIA DEL TEMBLOR

| 16. HABLAR | |
|--------------------------|--|
| 17. COMER | |
| 18. BEBER | |
| 19. ASEARSE | |
| 20. VESTIRSE | |
| 21. ESCRIBIR | |
| 22. TRABAJAR | |
| 23. ACTIVIDADES SOCIALES | |
| SUBTOTAL C (máximo 32): | |

16. Hablar. Incluye disfonía espástica si estuviera presente.

- 0. Normal.
- 1. Temblor de voz leve, solo al estar nervioso.
- 2. Temblor de voz leve, constante.
- 3. Temblor de voz moderado.
- 4. Temblor de voz grave. Algunas palabras son difíciles de entender.

17. Alimentarse. No incluye líquidos.

- 0. Normal.
- 1. Levemente anormal. Puede llevar todos los alimentos sólidos a la boca, derramándolos raramente.
- 2. Moderadamente anormal. Con frecuencia derrama los guisantes y alimentos similares. Puede adelantar la cabeza hasta la mitad del trayecto para acercarse a la comida.
- 3. Marcadamente anormal. Incapaz de cortar o precisa usar las dos manos para alimentarse.
- 4. Gravemente anormal. Necesita ayuda para alimentarse.

18. Llevarse líquidos a la boca

- 0. Normal.
- 1. Levemente anormal. Todavía puede usar la cuchara, pero no si está completamente llena.
- 2. Moderadamente anormal. Incapaz de usar la cuchara. Usa tazas o vasos.
- 3. Marcadamente anormal. Puede beber de una taza o vaso, pero necesita las dos manos.
- 4. Gravemente anormal. Debe usar una pajita.

19. Asearse

- 0. Normal.
- 1. Levemente anormal. Capaz de hacerlo todo, pero con más cuidado que otras personas.
- 2. Moderadamente anormal. Capaz de hacerlo todo pero con errores; se afeita con maquinilla eléctrica debido al temblor.
- 3. Marcadamente anormal. Incapaz de realizar la mayoría de tareas precisas, como pintarse los labios o afeitarse (incluso con maquinilla eléctrica), a menos que utilice ambas manos.
- 4. Gravemente anormal. Incapaz de realizar cualquier tarea precisa.

20. Vestirse

- 0. Normal.
- 1. Levemente anormal. Capaz de hacerlo todo, pero con más cuidado que otras personas.
- 2. Moderadamente anormal. Capaz de hacerlo todo, pero con errores.
- 3. Marcadamente anormal. Necesita cierta ayuda para abotonarse y otras actividades, como atarse los zapatos.
- 4. Gravemente anormal. Requiere ayuda incluso para actividades groseras.

21. Escribir

- 0. Normal.
- 1. Levemente anormal. Legible; capaz de escribir cartas.
- 2. Moderadamente anormal. Legible; pero ya no escribe cartas.
- 3. Marcadamente anormal. Ilegible.
- 4. Gravemente anormal. Incapaz de firmar.

22. Trabajar

0. El temblor no interfiere con el trabajo.
1. Capaz de trabajar, pero necesita ser más cuidadoso que otras personas.
2. Capaz de hacerlo todo, pero con errores. Menor rendimiento debido al temblor.
3. Incapaz de desempeñar su trabajo habitual. Puede haber cambiado de trabajo debido al temblor. El temblor limita las tareas del hogar, como planchar.
4. Incapaz de realizar cualquier trabajo; importante limitación para las tareas del hogar.

23. Actividades sociales

0. Sin cambios.
1. Cambio mínimo en las actividades sociales.
2. Cambio moderado en las actividades sociales, evita encuentros con desconocidos.
3. Cambio marcado en las actividades sociales, evita encuentros con amigos.
4. Cambio grave en las actividades sociales, evita cualquier encuentro público.

PUNTUACIÓN TOTAL (A+B+C) (máximo 156):

VALORACIÓN GLOBAL SUBJETIVA

(0-100%, en función del grado de discapacidad funcional y/o social):

CLASIFICACIÓN POS ESTADÍOS DE HOEHN Y YAHR

Hoehn MM, Yahr MD. Neurology;17:427-442.1967

- 0 – No hay signos de enfermedad.
- 1.0 – Enfermedad exclusivamente unilateral.
- 1.5 – Afectación unilateral y axial.
- 2.0 – Afectación bilateral sin alteración del equilibrio.
- 2.5 – Afectación bilateral leve con recuperación en la prueba de retropulsión. (Test del empujón)
- 3.0 – Afectación bilateral leve a moderada; cierta inestabilidad postural, pero físicamente independiente.
- 4.0 – Incapacidad grave; aún capaz de caminar o de permanecer en pie sin ayuda.
- 5.0 – Permanece en una silla de ruedas o encamado si no tiene ayuda.

UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE

Fahn S, Elton RL, UPDRS program members. Unified Parkinson's Disease Rating Scale. In: Fahn S, Marsden CD, Goldstein M, Calne DB, editors. *Recent developments in Parkinson's Disease*, vol 2. Florham Park, NJ: Macmillan Healthcare Information; 1987. p.153–163.

Escala 62. UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE (UPDRS)

Valoración

I. Estado mental, conducta y humor

Afectación intelectual

| | |
|--|---|
| Ninguna | 0 |
| Leve (olvido con recuerdo parcial de algunos hechos sin otras dificultades) | 1 |
| Pérdida moderada de memoria, con desorientación y moderada dificultad en el tratamiento de problemas complejos | 2 |
| Pérdida grave de memoria con desorientación temporal y a menudo espacial, grave dificultad con los problemas | 3 |
| Pérdida grave de memoria con orientación sólo para personas, incapaz de juzgar o resolver problemas | 4 |

Trastorno del pensamiento

| | |
|---|---|
| Ninguno | 0 |
| Sueño intenso | 1 |
| Alucinaciones «benignas» con retención de las mismas | 2 |
| Alucinaciones más frecuentes sin retención, pueden interferir con la actividad diaria | 3 |
| Alucinaciones persistentes, ilusiones o psicosis floridas | 4 |

Depresión

| | |
|---|---|
| No presente | 0 |
| Periodos de tristeza o culpabilidad superiores a lo normal, nunca presentes durante más de unos días o una semana | 1 |
| Depresión persistente durante más de una semana | 2 |
| Síntomas vegetativos (insomnio, anorexia, abulia, pérdida de peso) | 3 |
| Síntomas vegetativos con tendencias suicidas | 4 |

Motivación/iniciativa

| | |
|---|---|
| Normal | 0 |
| Menos afirmativo, más pasivo | 1 |
| Pérdida de iniciativa o desinterés en actitudes electivas | 2 |
| Pérdida de iniciativa o desinterés en la rutina diaria | 3 |
| Abandono, pérdida completa de motivación | 4 |

II. Actividades de la vida diaria

Lenguaje

| | |
|--|---|
| Normal | 0 |
| Levemente afectado, sin dificultad para ser entendido | 1 |
| Moderadamente afectado, ocasionalmente debe pedírsele que repita las cosas | 2 |
| Gravemente afectado, se le pide frecuentemente que repita las cosas | 3 |
| Ininteligible la mayor parte del tiempo | 4 |

Salivación

| | |
|--|---|
| Normal | 0 |
| Leve | 1 |
| Moderada excesiva salivación, babeo nocturno | 2 |
| Marcado babeo | 3 |

Continúa

Escala 62. UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE (UPDRS) (Cont.)

Valoración

Deglución

| | |
|----------------------------------|---|
| Normal..... | 0 |
| Obstrucción rara..... | 1 |
| Obstrucción ocasional..... | 2 |
| Requiere comida blanda..... | 3 |
| Requiere intubación (sonda)..... | 4 |

Escritura

| | |
|--|---|
| Normal..... | 0 |
| Levemente pequeña o lenta..... | 1 |
| Todas las palabras pequeñas pero legibles..... | 2 |
| Gravemente afectada, no son legibles todas las palabras..... | 3 |
| Mayoritariamente ilegibles..... | 4 |

Cortar alimentos/manejar utensilios

| | |
|--|---|
| Normal..... | 0 |
| Lento y poco hábil, pero se vale solo..... | 1 |
| Puede cortar la mayoría de alimentos, para algunos necesita ayuda..... | 2 |
| Le deben cortar la comida, pero puede alimentarse solo..... | 3 |
| Necesita que lo alimenten..... | 4 |

Vestir

| | |
|---|---|
| Normal..... | 0 |
| Lento, pero sin ayuda..... | 1 |
| Ocasionalmente necesita ayuda..... | 2 |
| Necesita considerable ayuda, aunque puede hacer algunas cosas solo..... | 3 |
| Necesita ayuda completa..... | 4 |

Higiene

| | |
|--|---|
| Normal..... | 0 |
| Lento pero sin ayuda..... | 1 |
| Necesita ayuda con la ducha o el baño, o es muy lento en el cuidado de la higiene..... | 2 |
| Necesita ayuda para lavarse, cepillarse los dientes, ir al baño..... | 3 |
| Necesita ayuda completa..... | 4 |

Volverse en la cama/ajustar las sábanas

| | |
|--|---|
| Normal..... | 0 |
| Lento pero sin ayuda..... | 1 |
| Puede volverse o ajustar las sábanas pero con gran dificultad..... | 2 |
| No puede volverse o ajustarse las sábanas solo..... | 3 |
| Necesita ayuda completa..... | 4 |

Caídas sin relación con el freezing

| | |
|--|---|
| Ninguna..... | 0 |
| Raras..... | 1 |
| Ocasionales, menos de una por día..... | 2 |

Continúa

Escala 62. *UNITED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE (UPDRS) (Cont.)*

| | Valoración |
|---|------------|
| Una por día de media | 3 |
| Más de una por día..... | 4 |
| Freezing al caminar | |
| Normal..... | 0 |
| Raro, puede haber duda | 1 |
| Caídas ocasionales por <i>freezing</i> | 2 |
| Frecuente <i>freezing</i> , caídas ocasionales | 3 |
| Frecuentes caídas por <i>freezing</i> | 4 |
| Andar | |
| Normal..... | 0 |
| Leve dificultad, arrastra las piernas o disminuye el balanceo de los brazos | 1 |
| Dificultad moderada, sin requerir ayuda..... | 2 |
| Afectación grave, que requiere asistencia..... | 3 |
| No puede andar, incluso con ayuda..... | 4 |
| Temblor | |
| Ausente | 0 |
| Leve e infrecuente, no molesta al paciente | 1 |
| Moderado, molesto para el paciente | 2 |
| Grave, interfiere con muchas actividades | 3 |
| Marcado, interfiere con muchas actividades | 4 |
| Molestias sensoriales relacionadas con el parkinsonismo | |
| Ninguna | 0 |
| Ocasionalmente tiene insensibilidad, hormigueo y leve dolor | 1 |
| Frecuente pero no estresante | 2 |
| Sensación de dolor frecuente | 3 |
| Dolor insoportable | 4 |
| III. Examen motor | |
| Lenguaje | |
| Normal..... | 0 |
| Leve pérdida de expresión, dicción, volumen | 1 |
| Monótono, mal articulado pero comprensible | 2 |
| Marcada dificultad, difícil de entender | 3 |
| Ininteligible..... | 4 |
| Expresión facial | |
| Normal..... | 0 |
| Leve hipomimia | 1 |
| Leve pero definida disminución anormal de la expresión | 2 |
| Moderada hipomimia, labios separados parte del tiempo | 3 |
| Cara fija, labios separados 1/2 cm o más, con pérdida completa de expresión | 4 |
| Temblor de reposo | |
| Cara | |
| Ausente..... | 0 |
| Leve e infrecuente | 1 |

Continúa

Escala 62. UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE (UPDRS) (Cont.)

| | Valoración |
|--|------------|
| Leve y presente la mayor parte del tiempo | 2 |
| Moderado y presente la mayor parte del tiempo | 3 |
| Marcado y presente la mayor parte del tiempo | 4 |
| <i>Extremidad superior derecha (ESD)</i> | |
| Ausente | 0 |
| Leve e infrecuente | 1 |
| Leve y presente la mayor parte del tiempo | 2 |
| Moderado y presente la mayor parte del tiempo | 3 |
| Marcado y presente la mayor parte del tiempo | 4 |
| <i>Extremidad superior izquierda (ESI)</i> | |
| Ausente | 0 |
| Leve e infrecuente | 1 |
| Leve y presente la mayor parte del tiempo | 2 |
| Moderado y presente la mayor parte del tiempo | 3 |
| Marcado y presente la mayor parte del tiempo | 4 |
| <i>Extremidad inferior derecha (EID)</i> | |
| Ausente | 0 |
| Leve e infrecuente | 1 |
| Leve y presente la mayor parte del tiempo | 2 |
| Moderado y presente la mayor parte del tiempo | 3 |
| Marcado y presente la mayor parte del tiempo | 4 |
| <i>Extremidad inferior izquierda (EII)</i> | |
| Ausente | 0 |
| Leve e infrecuente | 1 |
| Leve y presente la mayor parte del tiempo | 2 |
| Moderado y presente la mayor parte del tiempo | 3 |
| Marcado y presente la mayor parte del tiempo | 4 |
| Temblor postural o de acción | |
| <i>Extremidad superior derecha (ESD)</i> | |
| Ausente | 0 |
| Leve, presente con acción | 1 |
| Moderado, presente con acción | 2 |
| Moderado, presente con acción y manteniendo la postura | 3 |
| Marcado, interfiere con la alimentación | 4 |
| <i>Extremidad superior izquierda (ESI)</i> | |
| Ausente | 0 |
| Leve, presente con acción | 1 |
| Moderado, presente con acción | 2 |
| Moderado, presente con acción y manteniendo la postura | 3 |
| Marcado, interfiere con la alimentación | 4 |

Continúa

Escala 62. *UNITED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE (UPDRS) (Cont.)*

Valoración

Rigidez

Cuello

| | |
|--|---|
| Ausente..... | 0 |
| Leve o sólo con actividad..... | 1 |
| Leve/moderada..... | 2 |
| Marcada, en todo el rango de movimiento..... | 3 |
| Grave..... | 4 |

Extremidad superior derecha (ESD)

| | |
|--|---|
| Ausente..... | 0 |
| Leve o sólo con actividad..... | 1 |
| Leve/moderada..... | 2 |
| Marcada, en todo el rango de movimiento..... | 3 |
| Grave..... | 4 |

Extremidad superior izquierda (ESI)

| | |
|--|---|
| Ausente..... | 0 |
| Leve o sólo con actividad..... | 1 |
| Leve/moderada..... | 2 |
| Marcada, en todo el rango de movimiento..... | 3 |
| Grave..... | 4 |

Extremidad inferior derecha (EID)

| | |
|--|---|
| Ausente..... | 0 |
| Leve o sólo con actividad..... | 1 |
| Leve/moderada..... | 2 |
| Marcada, en todo el rango de movimiento..... | 3 |
| Grave..... | 4 |

Extremidad inferior izquierda (EII)

| | |
|--|---|
| Ausente..... | 0 |
| Leve o sólo con actividad..... | 1 |
| Leve/moderada..... | 2 |
| Marcada, en todo el rango de movimiento..... | 3 |
| Grave..... | 4 |

Tocarse la punta de los dedos

Derechos

| | |
|--|---|
| Normal..... | 0 |
| Leve lentitud y/o reducción en amplitud..... | 1 |
| Dificultad moderada..... | 2 |
| Dificultad grave..... | 3 |
| Apenas puede realizarlos..... | 4 |

Izquierdos

| | |
|--|---|
| Normal..... | 0 |
| Leve lentitud y/o reducción en amplitud..... | 1 |

Continúa

Escala 62. *UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE (UPDRS) (Cont.)*

| | Valoración |
|---|------------|
| Dificultad moderada | 2 |
| Dificultad grave..... | 3 |
| Apenas puede realizarlos | 4 |
| Movimientos de la mano (abrir y cerrar las manos en rápida sucesión) | |
| <i>Derecha</i> | |
| Normal | 0 |
| Leve lentitud y/o reducción en amplitud | 1 |
| Dificultad moderada | 2 |
| Dificultad grave..... | 3 |
| Apenas puede realizarlos | 4 |
| <i>Izquierda</i> | |
| Normal | 0 |
| Leve lentitud y/o reducción en amplitud | 1 |
| Dificultad moderada | 2 |
| Dificultad grave..... | 3 |
| Apenas puede realizarlos | 4 |
| Agilidad en la pierna (movimientos con el talón sobre el suelo, la amplitud debería ser de 8 cm) | |
| <i>Derecha</i> | |
| Normal | 0 |
| Leve lentitud y/o reducción en amplitud | 1 |
| Dificultad moderada | 2 |
| Dificultad grave..... | 3 |
| Apenas puede realizarlos | 4 |
| <i>Izquierda</i> | |
| Normal | 0 |
| Leve lentitud y/o reducción en amplitud | 1 |
| Dificultad moderada | 2 |
| Dificultad grave..... | 3 |
| Apenas puede realizarlos | 4 |
| Levantarse de una silla (con brazos cruzados) | |
| Normal | 0 |
| Lento, puede necesitar más de un intento | 1 |
| Se empuja hacia arriba con los brazos o la silla..... | 2 |
| Tiende a caer hacia atrás, puede necesitar muchos intentos pero puede levantarse sin ayuda..... | 3 |
| Incapaz de levantarse sin ayuda | 4 |
| Postura | |
| Normal erecto | 0 |
| Levemente inclinado, podría ser normal para una persona mayor | 1 |
| Anormal: inclinado, puede que hacia algún lado..... | 2 |

Continúa

Escala 62. *UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE (UPDRS) (Cont.)*

| | Valoración |
|--|------------|
| Grave inclinación con escoliosis..... | 3 |
| Marcada flexión con postura muy anormal..... | 4 |
| Marcha | |
| Normal..... | 0 |
| Anda lentamente..... | 1 |
| Anda con dificultad, con poca o sin ayuda, algún balanceo, pasos cortos o propulsión..... | 2 |
| Afectación grave, necesita ayuda frecuente..... | 3 |
| No puede andar..... | 4 |
| Estabilidad postural (test de retropulsión) | |
| Normal..... | 0 |
| Se recupera sin ayuda..... | 1 |
| Caería si no se coge..... | 2 |
| Se cae espontáneamente..... | 3 |
| Imposible mantenerse de pie..... | 4 |
| Bradicinesia/hipocinesia | |
| Nada..... | 0 |
| Mínima lentitud, podría ser normal..... | 1 |
| Leve lentitud y escasez de movimientos, definitivamente anormales, o disminuye la amplitud de movimientos..... | 2 |
| Moderada lentitud, escasez de movimientos, o disminuye la amplitud de movimientos..... | 3 |
| Marcada lentitud, escasez de movimientos, o disminuye la amplitud de movimientos..... | 4 |
| IV. Complicaciones del tratamiento (en la semana anterior) | |
| A. Discinesias | |
| <i>Duración:</i> ¿En qué proporción de las horas de vigilia del día están presentes las discinesias? (información por anamnesis) | |
| No hay..... | 0 |
| 1% a 25% del día..... | 1 |
| 26% a 50% del día..... | 2 |
| 51% a 75% del día..... | 3 |
| 76% a 100% del día..... | 4 |
| <i>Incapacidad:</i> ¿Qué grado de incapacidad producen las discinesias? (información por anamnesis; puede modificarse por la exploración) | |
| No incapacitantes..... | 0 |
| Discretamente incapacitantes..... | 1 |
| Moderadamente incapacitantes..... | 2 |
| Muy incapacitantes..... | 3 |
| Totalmente invalidantes..... | 4 |

Continúa

Escala 62. *UNIFIED PARKINSON'S DISEASE RATING SCALE (UPDRS) (Cont.)*

Valoración

| | |
|---|---|
| <i>Discinesias dolorosas: ¿Cuánto dolor producen las discinesias?</i> | |
| No hay discinesias dolorosas..... | 0 |
| Leve | 1 |
| Moderado..... | 2 |
| Intenso | 3 |
| Marcado | 4 |

| | |
|---|---|
| <i>Presencia de distonía en las primeras horas de la mañana (información por anamnesis)</i> | |
| No..... | 0 |
| Sí..... | 1 |

B. Fluctuaciones clínicas

| | |
|---|---|
| <i>¿Hay algunos periodos off predecibles que se instauran en un momento determinado tras una dosis de medicación?</i> | |
| No..... | 0 |
| Sí..... | 1 |

| | |
|---|---|
| <i>¿Hay algunos periodos off imprevisibles en relación con las tomas de medicación?</i> | |
| No..... | 0 |
| Sí..... | 1 |

| | |
|--|---|
| <i>¿Hay periodos off que instauran de forma súbita? (por ejemplo, en pocos segundos)</i> | |
| No..... | 0 |
| Sí..... | 1 |

| | |
|---|---|
| <i>Como promedio, ¿en qué proporción de las horas de vigilia del día está el paciente en off?</i> | |
| Ninguna | 0 |
| 1% al 25% del día | 1 |
| 26% al 50% del día | 2 |
| 51% al 75% del día | 3 |
| 76% al 100% del día | 4 |

C. Otras complicaciones

| | |
|--|---|
| <i>¿Tiene el paciente anorexia, náuseas o vómitos?</i> | |
| No..... | 0 |
| Sí..... | 1 |

| | |
|--|---|
| <i>¿Tiene el paciente algún trastorno del sueño? (por ejemplo, insomnio o hipersomnia)</i> | |
| No..... | 0 |
| Sí..... | 1 |

| | |
|---|---|
| <i>¿Tiene el paciente ortostatismo sintomático?</i> | |
| No..... | 0 |
| Sí..... | 1 |

ANEXO 3. PROTOCOLO COGNITIVO.

NOMBRE:

EDAD:

NIVEL EDUCATIVO

DOMINANCIA MANUAL

OCUPACIÓN.

LISTA DE PALABRAS, WMS-III

| LISTA A | 1 | 2 | 3 | 4 | LISTA B | 1 | B | MI | LISTA A | 20' |
|------------|---|---|---|---|---------|---|---|----|------------|-----|
| Diana | | | | | Perla | | | | Diana | |
| Dedo | | | | | Jardín | | | | Dedo | |
| Sol | | | | | Corona | | | | Sol | |
| Cocodrilo | | | | | Héroe | | | | Cocodrilo | |
| Moneda | | | | | Arena | | | | Moneda | |
| Metro | | | | | Gato | | | | Metro | |
| Estudiante | | | | | Rama | | | | Estudiante | |
| Tráfico | | | | | Cocina | | | | Tráfico | |
| Pino | | | | | Clavel | | | | Pino | |
| Mar | | | | | Lago | | | | Mar | |
| Brazo | | | | | Gorila | | | | Brazo | |
| Hada | | | | | Cárcel | | | | Hada | |
| | | | | | | | | | | |

BVMT-R (forma 1)

| | PUNTUACIÓN TOTAL |
|--------------------------|------------------|
| PRUEBA 1 | |
| PRUEBA 2 | |
| PRUEBA 3 | |
| RECUERDO TOTAL | |
| APRENDIZAJE | |
| RECUERDO DIFERIDO | |
| PORCENTAJE DE RETENCIÓN | |
| RECONOCIMIENTO ADECUADO | |
| FALSAS ALARMAS | |
| INDICE DE DISCRIMINACIÓN | |
| RESPUESTAS PARCIALES | |
| COPIA | |

DÍGITOS

Terminación: Puntuación 0 e los dos intentos de cualquier elemento. Aplicar los dos intentos de cada elemento aunque se haga bien el primero. Aplicar orden inverso aunque se falle en el orden directo.

| ORDEN DIRECTO | | | Punt. | | Puntuación | | |
|--------------------------|---|-------------------|---------|---|-------------|---|---|
| Elemento/ intento | | | Intento | | Elemento | | |
| 1 | 1 | 1-7 | 0 | 1 | | | |
| | 2 | 6-3 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| 2 | 1 | 5-8-2 | 0 | 1 | | | |
| | 2 | 6-9-4 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| 3 | 1 | 6-4-3-9 | 0 | 1 | | | |
| | 2 | 7-2-8-6 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| 4 | 1 | 4-2-7-3-1 | 0 | 1 | | | |
| | 2 | 7-5-8-3-6 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| 5 | 1 | 6-1-9-4-7-3 | 0 | 1 | | | |
| | 2 | 3-9-2-4-8-7 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| 6 | 1 | 5-9-1-7-4-2-8 | 0 | 1 | | | |
| | 2 | 4-1-7-9-3-8-6 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| 7 | 1 | 5-8-1-9-2-6-4-7 | 0 | 1 | | | |
| | 2 | 3-8-2-9-5-1-7-4 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| 8 | 1 | 2-7-5-8-6-2-5-8-4 | 0 | 1 | | | |
| | 2 | 7-1-3-9-4-2-5-6-8 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| Puntuación orden directo | | | | | (máxima=16) | | |

| ORDEN INVERSO | | | Punt. | | Puntuación | | |
|--------------------------|---|-----------------|---------|---|-------------|---|---|
| Elemento/ intento | | | Intento | | Elemento | | |
| 1 | 1 | 2-4 | 0 | 1 | | | |
| | 2 | 5-8 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| 2 | 1 | 6-2-9 | 0 | 1 | | | |
| | 2 | 4-1-5 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| 3 | 1 | 3-2-7-9 | 0 | 1 | | | |
| | 2 | 4-9-6-8 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| 4 | 1 | 1-5-2-8-6 | 0 | 1 | | | |
| | 2 | 6-1-8-4-3 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| 5 | 1 | 5-3-9-4-1-8 | 0 | 1 | | | |
| | 2 | 7-2-4-8-5-6 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| 6 | 1 | 8-1-2-9-3-6-5 | 0 | 1 | | | |
| | 2 | 4-7-3-9-1-2-8 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| 7 | 1 | 9-4-3-7-6-2-5-8 | 0 | 1 | | | |
| | 2 | 7-2-8-1-9-6-5-3 | 0 | 1 | 0 | 1 | 2 |
| Puntuación orden inverso | | | | | (máxima=14) | | |

STROOP

| STROOP | | | | | | | | | | | | | | |
|--------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|-------|
| Roj | Azul | Verde | Roj | Azul | Azul | Roj | Azul | Verde | Roj | Azul | Roj | Azul | Verde | Roj |
| Verde | Verde | Roj | Azul | Verde | Roj | Azul | Verde | Roj | Azul | Verde | Verde | Verde | Roj | Azul |
| Azul | Roj | Azul | Verde | Roj | Verde | Roj | Azul | Verde | Verde | Verde | Roj | Azul | Verde | Verde |
| Verde | Azul | Roj | Roj | Azul | Azul | Roj | Azul | Verde | Roj | Azul | Roj | Azul | Verde | Roj |
| Roj | Roj | Verde | Azul | Verde | Verde | Verde | Roj | Roj | Azul | Verde | Verde | Roj | Roj | Azul |
| Azul | Verde | Azul | Verde | Roj | Roj | Azul | Verde | Azul | Verde | Roj | Azul | Verde | Azul | Verde |
| Roj | Azul | Verde | Azul | Verde | Verde | Verde | Roj | Verde | Roj | Verde | Verde | Roj | Verde | Roj |
| Azul | Verde | Roj | Verde | Roj | Roj | Roj | azul | Roj | Azul | Roj | Roj | Azul | Roj | Azul |
| Verde | Roj | Azul | Roj | Azul | Azul | Azul | Verde | Azul | Verde | Azul | Azul | Verde | Azul | Verde |
| Azul | Verde | Verde | Azul | Verde | Roj | Roj | rojo | Verde | Azul | Roj | Roj | Roj | Verde | Azul |
| Verde | Roj | Azul | Roj | Roj | Azul | Azul | verde | azul | Verde | Azul | Azul | Verde | Azul | Verde |
| Roj | Azul | Roj | Verde | Azul | Verde | Verde | azul | Roj | rojo | Verde | Verde | Azul | Roj | Roj |
| Verde | Roj | Azul | Roj | Verde | Roj | Azul | rojo | Azul | azul | Roj | Azul | Roj | Azul | Azul |
| Azul | Azul | Roj | Verde | Verde | Verde | Verde | verde | Roj | Verde | verde | Verde | Verde | Roj | Verde |
| Roj | Verde | Verde | Azul | Azul | Azul | Roj | azul | Verde | Roj | azul | Roj | Azul | Verde | Roj |
| Azul | Azul | Roj | Verde | Roj | Verde | Verde | verde | Azul | azul | Verde | Verde | Verde | Azul | Azul |
| Roj | Verde | Azul | Roj | Verde | Azul | Roj | Roj | Verde | Roj | Azul | Roj | Roj | Verde | Roj |
| Verde | Roj | Verde | Azul | Azul | Roj | Azul | Azul | Roj | Verde | Roj | Azul | Azul | Roj | Verde |
| Roj | Azul | Roj | Verde | Roj | verde | Roj | verde | Azul | Azul | Verde | Roj | Verde | Azul | Azul |
| verde | Roj | Verde | Azul | Verde | Azul | Verde | Azul | Roj | Roj | azul | Verde | Azul | rojo | Roj |
| TOTAL | | | | | TOTAL | | | | | TOTAL | | | | |

TRAIL MAKING TEST.

PARTE A: TIEMPO:

PARTE B: TIEMPO:

ERRORES:

ERRORES:

JLO:

| Prácticas | | | Puntuación |
|-----------|----|----|------------|
| a. | 1 | 6 | 1 0 |
| b. | 4 | 8 | 1 0 |
| c. | 4 | 10 | 1 0 |
| d. | 7 | 8 | 1 0 |
| e. | 2 | 4 | 1 0 |
| Test | | | |
| h-1 | 5 | 10 | 1 0 |
| h-2 | 5 | 6 | 1 0 |
| h-3 | 6 | 7 | 1 0 |
| h-4 | 1 | 2 | 1 0 |
| h-5 | 2 | 11 | 1 0 |
| h-6 | 1 | 7 | 1 0 |
| h-7 | 1 | 10 | 1 0 |
| h-8 | 1 | 7 | 1 0 |
| h-9 | 7 | 9 | 1 0 |
| h-10 | 1 | 3 | 1 0 |
| h-11 | 5 | 11 | 1 0 |
| h-12 | 4 | 5 | 1 0 |
| h-13 | 7 | 8 | 1 0 |
| h-14 | 2 | 6 | 1 0 |
| h-15 | 3 | 5 | 1 0 |
| h-16 | 10 | 11 | 1 0 |
| h-17 | 2 | 5 | 1 0 |
| h-18 | 1 | 4 | 1 0 |
| h-19 | 1 | 9 | 1 0 |
| h-20 | 2 | 9 | 1 0 |
| h-21 | 9 | 11 | 1 0 |
| h-22 | 6 | 10 | 1 0 |
| h-23 | 3 | 11 | 1 0 |
| h-24 | 8 | 9 | 1 0 |
| h-25 | 3 | 8 | 1 0 |
| h-26 | 7 | 10 | 1 0 |
| h-27 | 3 | 4 | 1 0 |
| h-28 | 3 | 10 | 1 0 |
| h-29 | 5 | 8 | 1 0 |
| h-30 | 8 | 11 | 1 0 |
| TOTAL | | | |

TORRE DE LONDRES.

| Test Problems | | Start Position | | Tower of London Scoring | | | | | | | |
|-----------------------|------------|----------------------|---------|-------------------------|----------------------------|----------------------|------------|--------------------|--|---------|----------------------|
| | | Move Count (max. 20) | Minimum | Move Score | Timing | | | Violations | | | |
| | Time Limit | | | | Initiation Time (1st Move) | Execution Time | Total | Time (Over 1 min.) | Rule | | Stimulus Bound |
| | | | | | | | | | Type I | Type II | |
| D. | | | | | | | | | | | |
| P. | 2 min. | | (2) | | | | | | | | |
| P. | 2 min. | | (2) | | | | | | | | |
| 1. | 2 min. | | - (4) = | | | | | | | | |
| 2. | 2 min. | | - (4) = | | | | | | | | |
| 3. | 2 min. | | - (5) = | | | | | | | | |
| 4. | 2 min. | | - (5) = | | | | | | | | |
| 5. | 2 min. | | - (5) = | | | | | | | | |
| 6. | 2 min. | | - (6) = | | | | | | | | |
| 7. | 2 min. | | - (6) = | | | | | | | | |
| 8. | 2 min. | | - (6) = | | | | | | | | |
| 9. | 2 min. | | - (7) = | | | | | | | | |
| 10. | 2 min. | | - (7) = | | | | | | | | |
| Total Correct Score = | | | | | Total Initiation Time | Total Execution Time | Total Time | Total Time | Total Rule Violations (Type I + Type II) | | Total Stimulus Bound |

RECUERDOS DIFERIDOS Y RECONOCIMIENTO VERBAL Y VISUAL.

| Item | Respuesta | |
|-------|-----------|----------------|
| | Aciertos | Falsas alarmas |
| 1 | SI | |
| 2 | | NO |
| 3 | SI | |
| 4 | | NO |
| 5 | | NO |
| 6 | SI | |
| 7 | SI | |
| 8 | | NO |
| 9 | SI | |
| 10 | | NO |
| 11 | | NO |
| 12 | SI | |
| TOTAL | | |

| RECONOCIMIENTO | | |
|----------------|--|-----|
| Revista | | 1 0 |
| Moneda | | 1 0 |
| Mantel | | 1 0 |
| Nido | | 1 0 |
| Tráfico | | 1 0 |
| Doctor | | 1 0 |
| Diana | | 1 0 |
| Pino | | 1 0 |
| Pueblo | | 1 0 |
| Dedo | | 1 0 |
| Tienda | | 1 0 |
| Hada | | 1 0 |
| Sonrisa | | 1 0 |
| Mar | | 1 0 |
| Casa | | 1 0 |
| Brazo | | 1 0 |
| Estudiante | | 1 0 |
| Cena | | 1 0 |
| Mano | | 1 0 |
| Cocodrilo | | 1 0 |
| Metro | | 1 0 |
| Lazo | | 1 0 |
| Sol | | 1 0 |
| Hotel | | 1 0 |

SYMBOL DIGIT : CORRECTAS:

ERRORES:

BOSTON NAMING TEST

| | Lámina | E | Consigna semántica | S | F |
|----|--------------------|---|----------------------------------|---|---|
| 1 | Cama | | Un mueble | | |
| 2 | Árbol | | Crece en el campo | | |
| 3 | Lápiz | | Sirve para escribir | | |
| 4 | Casa | | Un tipo de construcción | | |
| 5 | Silbato | | Sirve para hacer ruido | | |
| 6 | Tijeras | | Sirve para cortar | | |
| 7 | Peine | | Sirve para arreglarse el pelo | | |
| 8 | Flor | | Crece en un jardín | | |
| 9 | Martillo | | Lo usa el carpintero | | |
| 10 | Cepillo de dientes | | Sirve para limpiarse la boca | | |
| 11 | Helicóptero | | Sirve para viajar por el aire | | |
| 12 | Escoba | | Sirve para limpiar | | |
| 13 | Pulpo | | Un animal que vive en el mar | | |
| 14 | Zanahoria | | Algo para comer | | |
| 15 | Percha | | Se encuentra en un armario | | |
| 16 | Silla de ruedas | | Sirve para desplazarse | | |
| 17 | Camello | | Un animal | | |
| 18 | Máscara | | Parte de un disfraz | | |
| 19 | Magdalena | | Algo para comer | | |
| 20 | Banco | | Sirve para sentarse | | |
| 21 | Raqueta | | Se utiliza en un deporte | | |
| 22 | Caracol | | Un animal | | |
| 23 | Volcán | | Un tipo de montaña | | |
| 24 | Caballito de mar | | Un animal que vive en el mar | | |
| 25 | Dardo | | Sirve para arrojar | | |
| 26 | Canoa | | Se usa en el agua | | |
| 27 | Globo | | Un tipo de mapa | | |
| 28 | Corona | | La usan los reyes | | |
| 29 | Castor | | Un animal | | |
| 30 | Armónica | | Un instrumento musical | | |
| 31 | Rinoceronte | | Un animal | | |
| 32 | Bellota | | Proviene de un árbol | | |
| 33 | Iglú | | Un tipo de casa | | |
| 34 | Zancos | | Se usa para caminar más alto | | |
| 35 | Dominó | | Un juego | | |
| 36 | Cactus | | Algo que crece | | |
| 37 | Escalera | | Sirve para subir | | |
| 38 | Arpa | | Una instrumento musical | | |
| 39 | Hamaca | | Sirve para descansar | | |
| 40 | Chupete | | Lo usan los bebés | | |
| 41 | Pelícano | | Un pájaro | | |
| 42 | Fonendoscopio | | Lo usan los médicos | | |
| 43 | Pirámide | | Se encuentra en Egipto | | |
| 44 | Bozal | | Se utiliza para los perros | | |
| 45 | Unicornio | | Animal de la mitología | | |
| 46 | Embudo | | Sirve para verter un líquido | | |
| 47 | Acordeón | | Un instrumento musical | | |
| 48 | Aguja | | Se usa para coser | | |
| 49 | Espárrago | | Algo para comer | | |
| 50 | Compás | | Sirve para dibujar | | |
| 51 | Cerradura | | Sirve para abrir la puerta | | |
| 52 | Trípode | | Lo usan los fotógrafos | | |
| 53 | Pergamino | | Un tipo de documento | | |
| 54 | Pinza | | Un utensilio | | |
| 55 | Esfinge | | Se encuentra en Egipto | | |
| 56 | Yugo | | Se utiliza para animales de tiro | | |
| 57 | Regadera | | Se utiliza en un jardín | | |
| 58 | Paleta | | Lo usan los artistas | | |
| 59 | Transportador | | Sirve para medir ángulos | | |
| 60 | Ábaco | | Sirve para contar | | |

HOOPER TEST

| | | | |
|-----|---|-------------------------------------|----------------------|
| 1. | Pescado | | Pato |
| 2. | Sierra | | |
| 3. | Mesa, Banco | | |
| 4. | Avión | | Lija carpintero |
| 5. | Pelota baseball u otra | Pelota no redonda | Vía del Tren |
| 6. | Martillo | | Hacha |
| 7. | Perro, oveja | Animal | |
| 8. | Camión, camioneta | Automóvil, coche | |
| 9. | Copa, taza | Vaso, jarra | |
| 10. | Mano | Guante | Dedos |
| 11. | Manzana, melocotón | Fruta | |
| 12. | Cesta, básquet, papelera | | Red |
| 13. | Tijeras | | |
| 14. | Bastón, Stick Hockey | | Lápiz |
| 15. | Velero, barco | | |
| 16. | Tetera, Cafetera, Lechera | | |
| 17. | Silla, sillón asiento para una sola persona | Sofá, asiento largo varias personas | |
| 18. | Candelabro, Vela | | |
| 19. | Tetera, jarra de leche, cafetera | | |
| 20. | Gato | Animal | |
| 21. | Flor, pensamiento | | Árbol, isla, águila, |
| 22. | Ratón, cerdo guinea | Animal | |
| 23. | Libro | | Triángulo, cartabón |
| 24. | Conejo | Animal | |
| 25. | Cubo, dado | | Edificio, casa |
| 26. | Faro | Torre, castillo | |
| 27. | Zapato | | Plancha, Váter |
| 28. | Llave | | |
| 29. | Anillo | | Candado |
| 30. | Escoba | | Mopa, lámpara |

FAS/ ANIMALES

| | PUNTUACIÓN |
|-----------------|--|
| ANIMALES | Aciertos: Errores Perseverativos: Intrusiones: |
| F | Aciertos: Errores Perseverativos: Intrusiones: |
| A | Aciertos: Errores Perseverativos: Intrusiones: |
| S | Aciertos: Errores Perseverativos: Intrusiones: |

SEMEJANZAS (WAIS-III):

| ELEMENTO | RESPUESTA | Punt | | |
|---------------------------|-----------|------|---|---|
| 1. Naranja-Pera | | 0 | 1 | |
| 2. Chaqueta-Pantalón | | 0 | 1 | |
| 3. Perro-León | | 0 | 1 | |
| 4. Calcetines-Zapatos | | 0 | 1 | |
| 5. Tenedor-Cuchara | | 0 | 1 | |
| 6. Mesa-Silla | | 0 | 1 | 2 |
| 7. Barco-Automóvil | | 0 | 1 | 2 |
| 8. Piano-Tambor | | 0 | 1 | 2 |
| 9. Ojo-Oído | | 0 | 1 | 2 |
| 10. Aire-agua | | 0 | 1 | 2 |
| 11. Ordenador-Libro | | 0 | 1 | 2 |
| 12. Poema-Estatua | | 0 | 1 | 2 |
| 13. Mosca-Árbol | | 0 | 1 | 2 |
| 14. Huevo-Semilla | | 0 | 1 | 2 |
| 15. Vapor-Niebla | | 0 | 1 | 2 |
| 16. Amigo-Enemigo | | 0 | 1 | 2 |
| 17. Hibernación-Migración | | 0 | 1 | 2 |
| 18. Premio-Castigo | | 0 | 1 | 2 |
| 19. Trabajo-Juego | | 0 | 1 | 2 |

comenzar

WISCONSIN TEST

| SECUENCIA DE CATEGORÍAS | | | |
|-------------------------|---------|---------|---------|
| CFNCFN | | | |
| 1 CFNO | 33 CFNO | 1 CFNO | 33 CFNO |
| 2 CFNO | 34 CFNO | 2 CFNO | 34 CFNO |
| 3 CFNO | 35 CFNO | 3 CFNO | 35 CFNO |
| 4 CFNO | 36 CFNO | 4 CFNO | 36 CFNO |
| 5 CFNO | 37 CFNO | 5 CFNO | 37 CFNO |
| 6 CFNO | 38 CFNO | 6 CFNO | 38 CFNO |
| 7 CFNO | 39 CFNO | 7 CFNO | 39 CFNO |
| 8 CFNO | 40 CFNO | 8 CFNO | 40 CFNO |
| 9 CFNO | 41 CFNO | 9 CFNO | 41 CFNO |
| 10 CFNO | 42 CFNO | 10 CFNO | 42 CFNO |
| 11 CFNO | 43 CFNO | 11 CFNO | 43 CFNO |
| 12 CFNO | 44 CFNO | 12 CFNO | 44 CFNO |
| 13 CFNO | 45 CFNO | 13 CFNO | 45 CFNO |
| 14 CFNO | 46 CFNO | 14 CFNO | 46 CFNO |
| 15 CFNO | 47 CFNO | 15 CFNO | 47 CFNO |
| 16 CFNO | 48 CFNO | 16 CFNO | 48 CFNO |
| 17 CFNO | 49 CFNO | 17 CFNO | 49 CFNO |
| 18 CFNO | 50 CFNO | 18 CFNO | 50 CFNO |
| 19 CFNO | 51 CFNO | 19 CFNO | 51 CFNO |
| 20 CFNO | 52 CFNO | 20 CFNO | 52 CFNO |
| 21 CFNO | 53 CFNO | 21 CFNO | 53 CFNO |
| 22 CFNO | 54 CFNO | 22 CFNO | 54 CFNO |
| 23 CFNO | 55 CFNO | 23 CFNO | 55 CFNO |
| 24 CFNO | 56 CFNO | 24 CFNO | 56 CFNO |
| 25 CFNO | 57 CFNO | 25 CFNO | 57 CFNO |
| 26 CFNO | 58 CFNO | 26 CFNO | 58 CFNO |
| 27 CFNO | 59 CFNO | 27 CFNO | 59 CFNO |
| 28 CFNO | 60 CFNO | 28 CFNO | 60 CFNO |
| 29 CFNO | 61 CFNO | 29 CFNO | 61 CFNO |
| 30 CFNO | 62 CFNO | 30 CFNO | 62 CFNO |
| 31 CFNO | 63 CFNO | 31 CFNO | 63 CFNO |
| 32 CFNO | 64 CFNO | 32 CFNO | 64 CFNO |

FAB

| | | | | |
|-----------------------------------|----------|----------|----------|----------|
| | | | | |
| Semejanzas | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Fluidez lexica | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Secuencias motoras | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Instrucciones conflictivas | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Go no Go | 0 | 1 | 2 | 3 |
| Conducta de prehensión | 0 | 1 | 2 | 3 |
| TOTAL | | | | |

Hamilton Depressive Scale.

| | | | | | |
|--|----------|----------|----------|----------|----------|
| HUMOR DEPRIMIDO (actitud melancólica, pesimismo acerca del futuro, sentimiento de tristeza, tendencia a llorar) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| CULPABILIDAD | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| SUICIDIO | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| INSOMNIO INICIAL | 0 | 1 | 2 | | |
| INSOMNIO A MITAD DEL SUEÑO | 0 | 1 | 2 | | |
| INSOMNIO TARDÍO | 0 | 1 | 2 | | |
| TRABAJO Y OTRAS ACTIVIDADES | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| RETARDACIÓN (Lentitud de pensamiento, conversación y actividad) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| AGITACIÓN | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| ANSIEDAD PSÍQUICA | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| ANSIEDAD SOMÁTICA | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| SÍNTOMAS SOMÁTICOS (Sobre las comidas) | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| SINTOMAS SOMATICOS (Dolores o ideas de muerte y suicidio) | 0 | 1 | 2 | | |
| SINTOMAS GENITALES (Pérdida de la libido, alteraciones menstruales) | 0 | 1 | 2 | | |
| HIPOCONDRIASIS | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| PÉRDIDA DE LA INTROSPECCIÓN | 0 | 1 | 2 | | |
| PÉRDIDA DE PESO | 0 | 1 | 2 | | |
| PUNTUACIÓN TOTAL | | | | | |
| Otros Síntomas | | | | | |
| VARIACIONES DIURNAS | 0 | 1 | 2 | | |
| DESPERSONALIZACIÓN | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| SÍNTOMAS PARANOIDES | 0 | 1 | 2 | 3 | 4 |
| SINTOMAS OBSESIVOS | 0 | 1 | 2 | | |

HOJA DE RESPUESTAS. PAI

EJEMPLOS

| | | | | |
|----|---|--------------|----|--------------|
| E1 | F | X | BV | CV |
| E2 | F | LV | BV | X |

| | | | | |
|----|---|----|----|----|
| 1 | F | LV | BV | CV |
| 2 | F | LV | BV | CV |
| 3 | F | LV | BV | CV |
| 4 | F | LV | BV | CV |
| 5 | F | LV | BV | CV |
| 6 | F | LV | BV | CV |
| 7 | F | LV | BV | CV |
| 8 | F | LV | BV | CV |
| 9 | F | LV | BV | CV |
| 10 | F | LV | BV | CV |
| 11 | F | LV | BV | CV |
| 12 | F | LV | BV | CV |
| 13 | F | LV | BV | CV |
| 14 | F | LV | BV | CV |
| 15 | F | LV | BV | CV |
| 16 | F | LV | BV | CV |
| 17 | F | LV | BV | CV |
| 18 | F | LV | BV | CV |
| 19 | F | LV | BV | CV |
| 20 | F | LV | BV | CV |
| 21 | F | LV | BV | CV |
| 22 | F | LV | BV | CV |
| 23 | F | LV | BV | CV |
| 24 | F | LV | BV | CV |
| 25 | F | LV | BV | CV |
| 26 | F | LV | BV | CV |
| 27 | F | LV | BV | CV |
| 28 | F | LV | BV | CV |
| 29 | F | LV | BV | CV |
| 30 | F | LV | BV | CV |

| | | | | |
|----|---|----|----|----|
| 31 | F | LV | BV | CV |
| 32 | F | LV | BV | CV |
| 33 | F | LV | BV | CV |
| 34 | F | LV | BV | CV |
| 35 | F | LV | BV | CV |
| 36 | F | LV | BV | CV |
| 37 | F | LV | BV | CV |
| 38 | F | LV | BV | CV |
| 39 | F | LV | BV | CV |
| 40 | F | LV | BV | CV |
| 41 | F | LV | BV | CV |
| 42 | F | LV | BV | CV |
| 43 | F | LV | BV | CV |
| 44 | F | LV | BV | CV |
| 45 | F | LV | BV | CV |
| 46 | F | LV | BV | CV |
| 47 | F | LV | BV | CV |
| 48 | F | LV | BV | CV |
| 49 | F | LV | BV | CV |
| 50 | F | LV | BV | CV |
| 51 | F | LV | BV | CV |
| 52 | F | LV | BV | CV |
| 53 | F | LV | BV | CV |
| 54 | F | LV | BV | CV |
| 55 | F | LV | BV | CV |
| 56 | F | LV | BV | CV |
| 57 | F | LV | BV | CV |
| 58 | F | LV | BV | CV |
| 59 | F | LV | BV | CV |
| 60 | F | LV | BV | CV |
| 61 | F | LV | BV | CV |
| 62 | F | LV | BV | CV |
| 63 | F | LV | BV | CV |
| 64 | F | LV | BV | CV |
| 65 | F | LV | BV | CV |

| | | | | |
|-----|---|----|----|----|
| 66 | F | LV | BV | CV |
| 67 | F | LV | BV | CV |
| 68 | F | LV | BV | CV |
| 69 | F | LV | BV | CV |
| 70 | F | LV | BV | CV |
| 71 | F | LV | BV | CV |
| 72 | F | LV | BV | CV |
| 73 | F | LV | BV | CV |
| 74 | F | LV | BV | CV |
| 75 | F | LV | BV | CV |
| 76 | F | LV | BV | CV |
| 77 | F | LV | BV | CV |
| 78 | F | LV | BV | CV |
| 79 | F | LV | BV | CV |
| 80 | F | LV | BV | CV |
| 81 | F | LV | BV | CV |
| 82 | F | LV | BV | CV |
| 83 | F | LV | BV | CV |
| 84 | F | LV | BV | CV |
| 85 | F | LV | BV | CV |
| 86 | F | LV | BV | CV |
| 87 | F | LV | BV | CV |
| 88 | F | LV | BV | CV |
| 89 | F | LV | BV | CV |
| 90 | F | LV | BV | CV |
| 91 | F | LV | BV | CV |
| 92 | F | LV | BV | CV |
| 93 | F | LV | BV | CV |
| 94 | F | LV | BV | CV |
| 95 | F | LV | BV | CV |
| 96 | F | LV | BV | CV |
| 97 | F | LV | BV | CV |
| 98 | F | LV | BV | CV |
| 99 | F | LV | BV | CV |
| 100 | F | LV | BV | CV |

| | | | | |
|-----|---|----|----|----|
| 101 | F | LV | BV | CV |
| 102 | F | LV | BV | CV |
| 103 | F | LV | BV | CV |
| 104 | F | LV | BV | CV |
| 105 | F | LV | BV | CV |
| 106 | F | LV | BV | CV |
| 107 | F | LV | BV | CV |
| 108 | F | LV | BV | CV |
| 109 | F | LV | BV | CV |
| 110 | F | LV | BV | CV |
| 111 | F | LV | BV | CV |
| 112 | F | LV | BV | CV |
| 113 | F | LV | BV | CV |
| 114 | F | LV | BV | CV |
| 115 | F | LV | BV | CV |
| 116 | F | LV | BV | CV |
| 117 | F | LV | BV | CV |
| 118 | F | LV | BV | CV |
| 119 | F | LV | BV | CV |
| 120 | F | LV | BV | CV |
| 121 | F | LV | BV | CV |
| 122 | F | LV | BV | CV |
| 123 | F | LV | BV | CV |
| 124 | F | LV | BV | CV |
| 125 | F | LV | BV | CV |
| 126 | F | LV | BV | CV |
| 127 | F | LV | BV | CV |
| 128 | F | LV | BV | CV |
| 129 | F | LV | BV | CV |
| 130 | F | LV | BV | CV |
| 131 | F | LV | BV | CV |
| 132 | F | LV | BV | CV |
| 133 | F | LV | BV | CV |
| 134 | F | LV | BV | CV |
| 135 | F | LV | BV | CV |

| | | | | |
|-----|---|----|----|----|
| 136 | F | LV | BV | CV |
| 137 | F | LV | BV | CV |
| 138 | F | LV | BV | CV |
| 139 | F | LV | BV | CV |
| 140 | F | LV | BV | CV |
| 141 | F | LV | BV | CV |
| 142 | F | LV | BV | CV |
| 143 | F | LV | BV | CV |
| 144 | F | LV | BV | CV |
| 145 | F | LV | BV | CV |
| 146 | F | LV | BV | CV |
| 147 | F | LV | BV | CV |
| 148 | F | LV | BV | CV |
| 149 | F | LV | BV | CV |
| 150 | F | LV | BV | CV |
| 151 | F | LV | BV | CV |
| 152 | F | LV | BV | CV |
| 153 | F | LV | BV | CV |
| 154 | F | LV | BV | CV |
| 155 | F | LV | BV | CV |
| 156 | F | LV | BV | CV |
| 157 | F | LV | BV | CV |
| 158 | F | LV | BV | CV |
| 159 | F | LV | BV | CV |
| 160 | F | LV | BV | CV |
| 161 | F | LV | BV | CV |
| 162 | F | LV | BV | CV |
| 163 | F | LV | BV | CV |
| 164 | F | LV | BV | CV |
| 165 | F | LV | BV | CV |
| 166 | F | LV | BV | CV |
| 167 | F | LV | BV | CV |
| 168 | F | LV | BV | CV |
| 169 | F | LV | BV | CV |
| 170 | F | LV | BV | CV |

ANEXO 4. ENFERMEDADES CONCOMITANTES.

Enfermedades relacionadas con problemas cerebrovasculares (véase tabla 24):

- Hipertensión
- Dislipemia
- Diabetes
- Ataque isquémico transitorios
- Consumo de tabaco
- Problemas cardiacos: válvula cardiaca, angor, cuadro sincopal, cardiopatía isquémica, infartos e insuficiencia cardiaca.

Otras enfermedades (véase tabla 25)

Traumatismo craneoencefálico leve

Cáncer: próstata con 19 casos, luego hay un caso de policitemia vera, otro de cáncer de colon, un macroadenoma hipofisiario y un carcinoma de mama,

Enfermedades respiratorias: obstrucción pulmonar crónica, asma, un caso broncoquiectasias y un tromboembolismo pulmonar.

Enfermedades relacionadas con el esqueleto: artrosis y la osteoporosis, un ET sufría fibromialgia.

Tiroides cinco de los participantes sufrían hipotiroidismo.

Tabla 24. Variables relacionadas con enfermedades cerebro-vasculares.

| | <i>TE</i> | <i>EP</i> | <i>CO</i> | <i>GENERAL</i> | <i>Sig.</i> |
|-----------------------------|------------|------------|------------|----------------|-------------|
| <i>N</i> | 32 | 32 | 32 | 96 | |
| <i>HTA</i> | 16 (50,0%) | 20 (62,5%) | 14 (43,8%) | 50 (52,1%) | n.s |
| <i>Dislipemia</i> | 12 (37,5%) | 13 (40,6%) | 10 (31,3%) | 35 (36,5%) | n.s |
| <i>Diabetes</i> | 8 (25,0%) | 7 (21,9%) | 5 (15,6%) | 20 (20,8%) | n.s |
| <i>Ictus previos</i> | 0 (0%) | 2 (3,1%) | 0 (0%) | 2 (2,1%) | n.s |
| <i>Tabaco</i> | 6 (18,8%) | 3 (9,4%) | 1 (3,1%) | 10 (10,4%) | n.s |
| <i>Problemas cardiacos.</i> | 6 (18,8%) | 4 (12,5%) | 5 (15,6%) | 15 (15,6%) | n.s |

TE: Temblor esencial, *EP:* Enfermedad de Parkinson, *CO:* Controles, *Sig:* Significación, *N:* Tamaño de muestra, *HTA:* Hipertensión, *n.s:* no significativo. * significación $p<0,05$. **significación $p<0,01$

Tabla 25. Datos médicos, otras enfermedades concomitantes.

| <i>Variables</i> <i>Cormobilidad</i> | <i>TE</i> | <i>EP</i> | <i>CO</i> | <i>GENERAL</i> | <i>Sig.</i> |
|---|-----------|-----------|-----------|----------------|-------------|
| <i>N</i> | 32 | 32 | 32 | 96 | |
| <i>E. Pulmonares</i> | 7 (21,9%) | 3 (9,4)% | 0 (0%) | 10 (10,4%) | 0,01 * |
| <i>Cancer</i> | 3 (9,4%) | 5 (15,6%) | 7 (21,9%) | 15 (15,6%) | n.s |
| <i>E. Esqueléticas</i> | 7 (21,9%) | 2 (6,3%) | 8 (25,0%) | 17 (17,7%) | n.s |
| <i>Tiroidismo</i> | 2 (6,3%) | 4 (12,5%) | 4 (12,5%) | 10 (10,4%) | n.s |

TE: Temblor esencial, *EP:* Enfermedad de Parkinson, *CO:* Controles, *Sig:* Significación, *N:* Tamaño de muestra, *n.s:* no significativo, *r:* rango, *N°:* Número. * significación $p < 0,05$. **significación $p < 0,01$

ANEXO 5. MEDICACIONES.

TRATAMIENTO ESPECÍFICO PARA EL TEMBLOR ESENCIAL.

1. Propanolol
2. Zonizamida
3. Alprazolam
4. Mysoline
5. Clonacepam
6. Gabapentina

TRATAMIENTO ESPECÍFICO PARA LA ENFERMEDAD DE PARKINSON.

1. Levodopa
2. Rasagiline
3. Pramipexole
4. Rotigotine
5. Biperideno
6. Ropinirole

4.3 TRATAMIENTOS CONSUMIDOS QUE PUEDEN AFECTAR LA COGNICIÓN

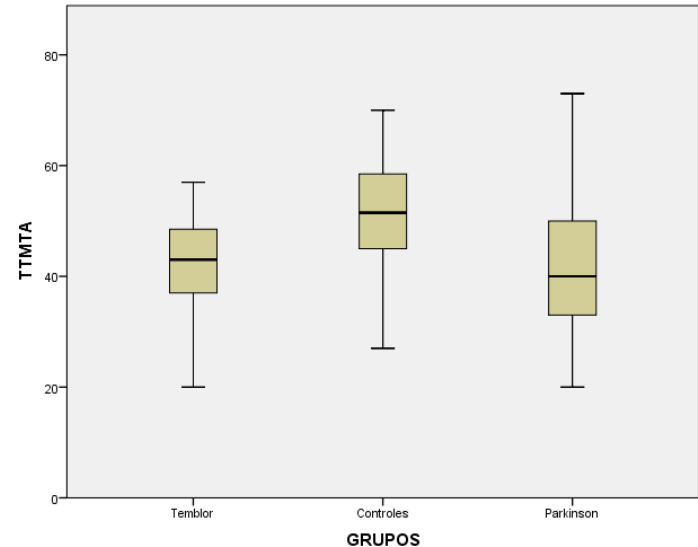
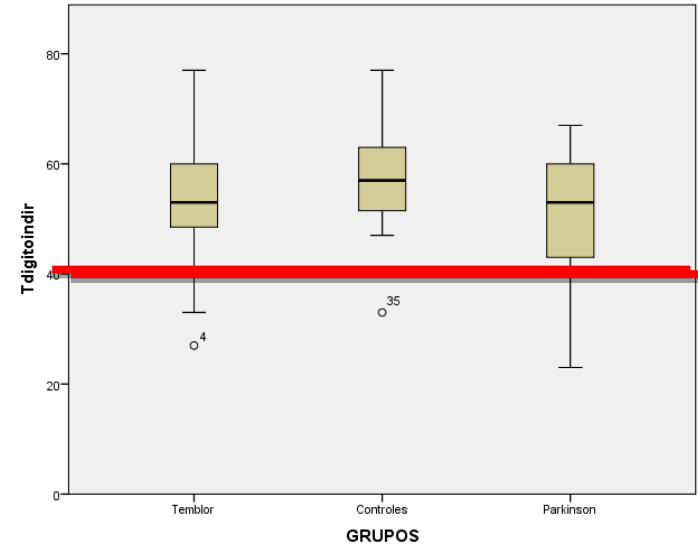
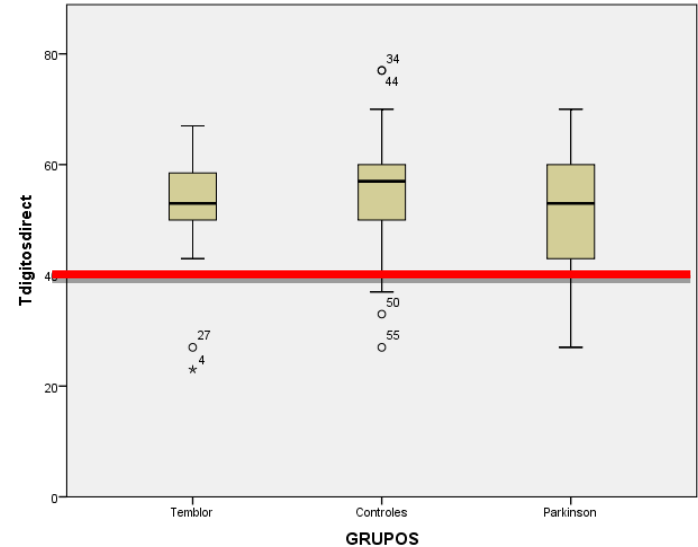
| Principio activo |
|--------------------------|
| Alopurinol |
| Amitriptilina +Medacepam |
| Citalopram |
| Diacepan |
| Duloxetina |
| Escitalopram |
| Fluoxetina |
| Gabapentina |
| Loracepan |
| Mirtazapina |
| Paroxetina |
| Repaglinida |
| Sertralina |
| Tetracepam |
| Tietilperazina |
| Tolteridona |
| Zolpidem |

ANEXO 6. PUNTUACIONES ESCALARES EN LOS DIFERENTES GRUPOS

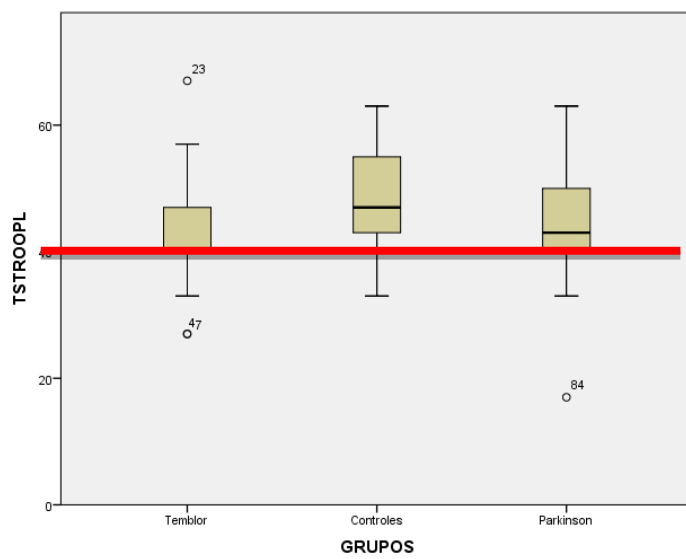
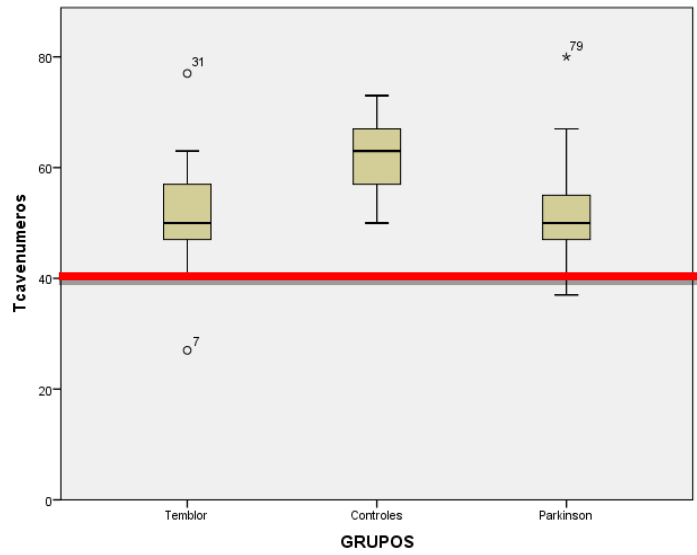
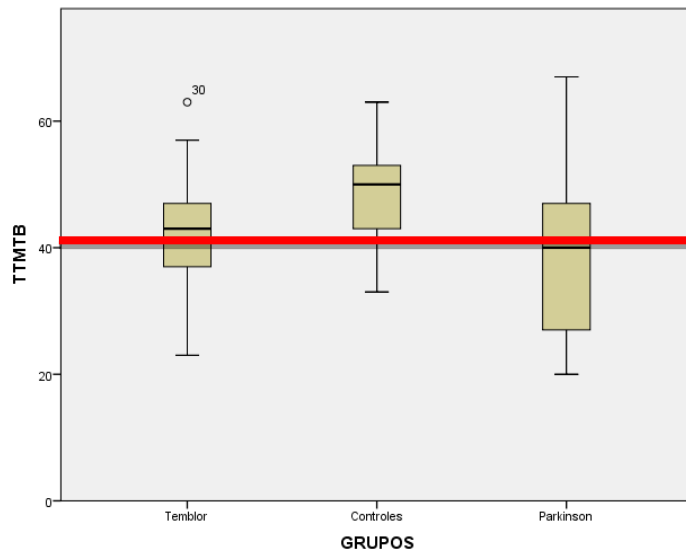
En este apartado el objetivo es analizar si el rendimiento de los sujetos con TE se encuentra dentro de la normalidad, considerando como patológico puntuar 1,5 desviaciones estándar por debajo de la media general al compararse con su grupo de edad y nivel educativo, según baremos españoles (NEURONORMA). Todos los test con baremos en español se pasaron a puntuaciones T, y analizamos todos los sujetos que puntuaban por debajo de 40, puntuación por debajo de una desviación de la media, que hay autores consideran que comienza a detectar alteraciones cognitivas relevantes a nivel clínico (Petersen Smith, Waring, Ivnik, Tangalos & Kokmen, 1999; Tröster *et al.*, 2002). Para analizar las diferencias si eran significativas o no entre las tres entidades se realizó un “Chi-cuadrado” en las puntuaciones por debajo de esta T40 (véase tabla 26)

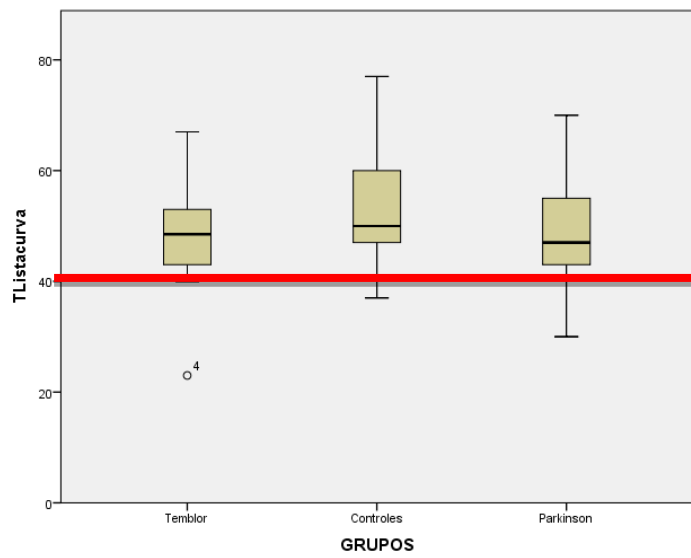
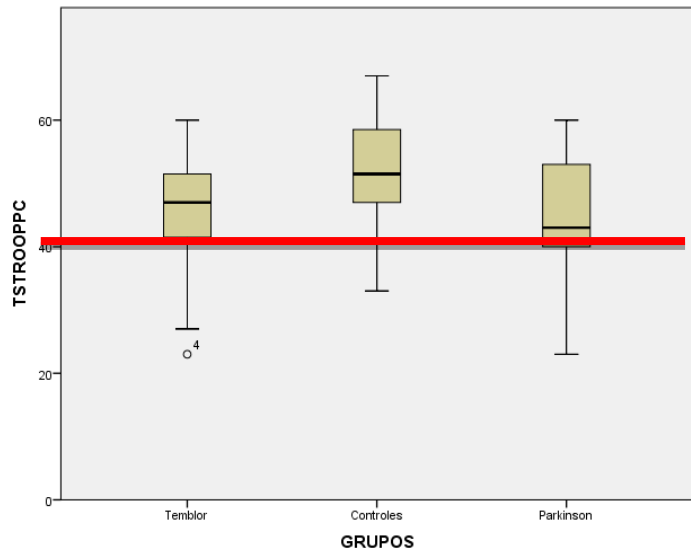
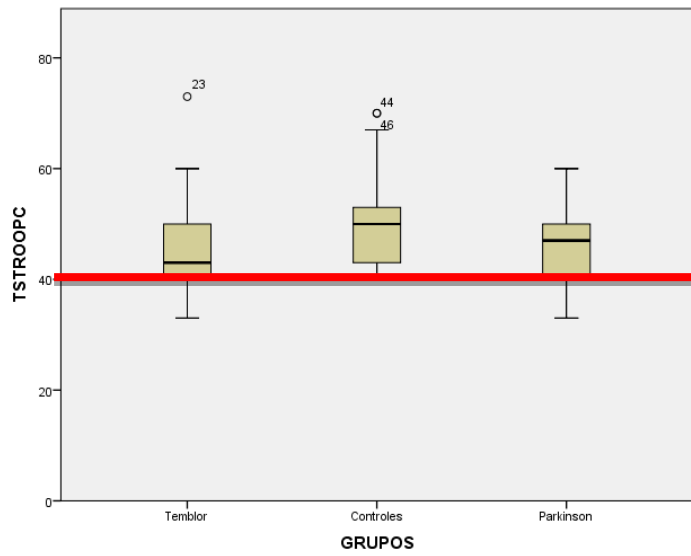
Al comparar los sujetos con TE que puntúan por debajo de la media, encontramos que es significativo el número de pacientes con TE que hay por debajo de la media únicamente en el aprendizaje de la memoria visual, por tanto esto nos ayuda a comprender que los cambios cognitivos en el TE existen, pero en general, no son relevantes a nivel clínico.

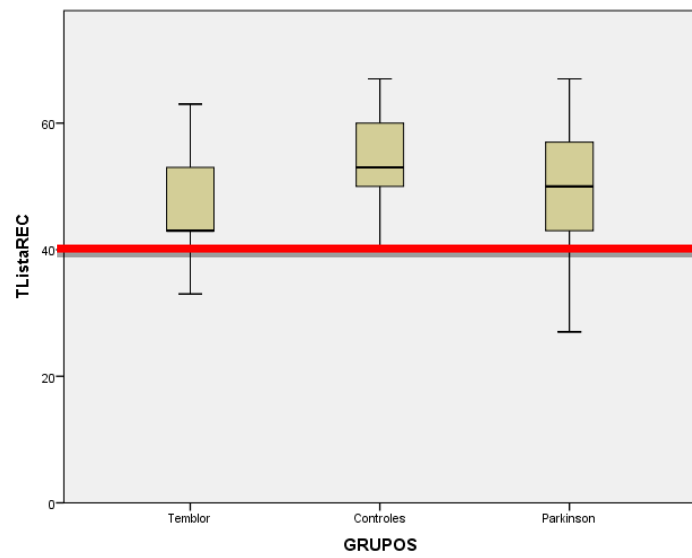
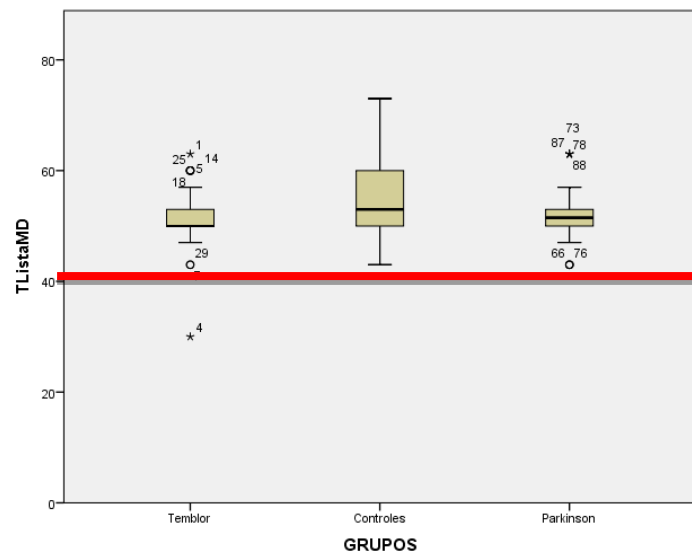
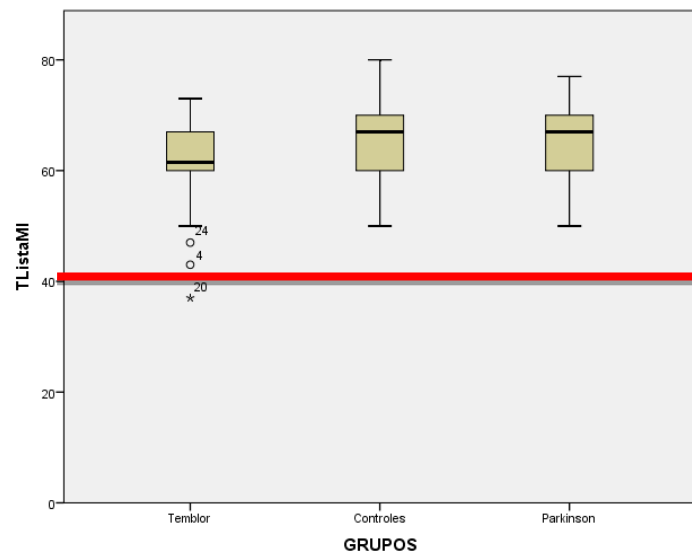
Gráficos 16. Diagramas de cajas de las puntuaciones T de los diferentes test y los diferentes grupos.

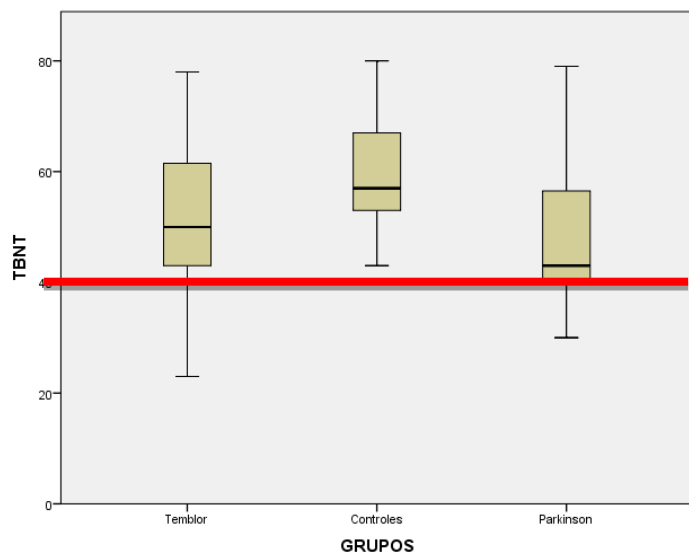
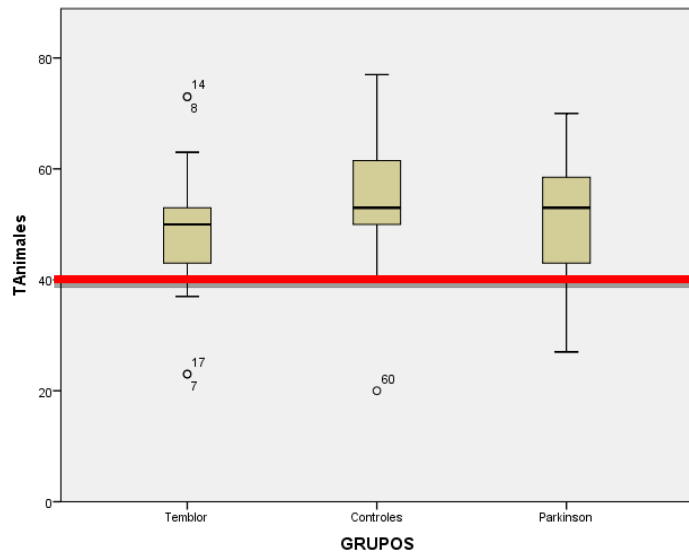
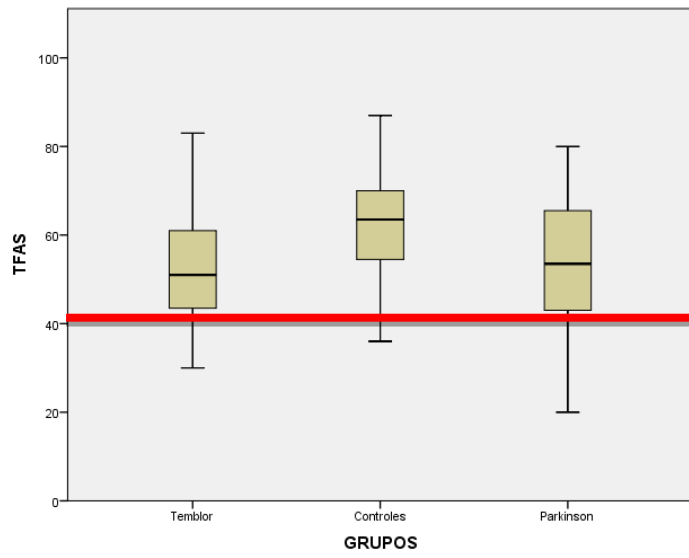


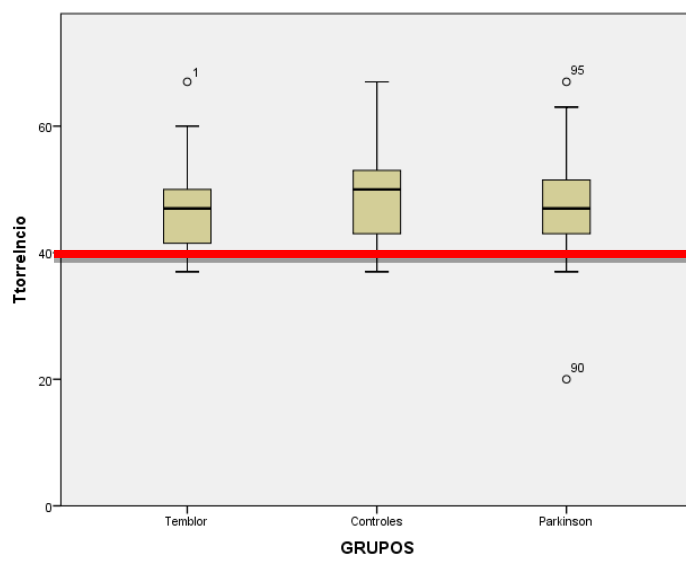
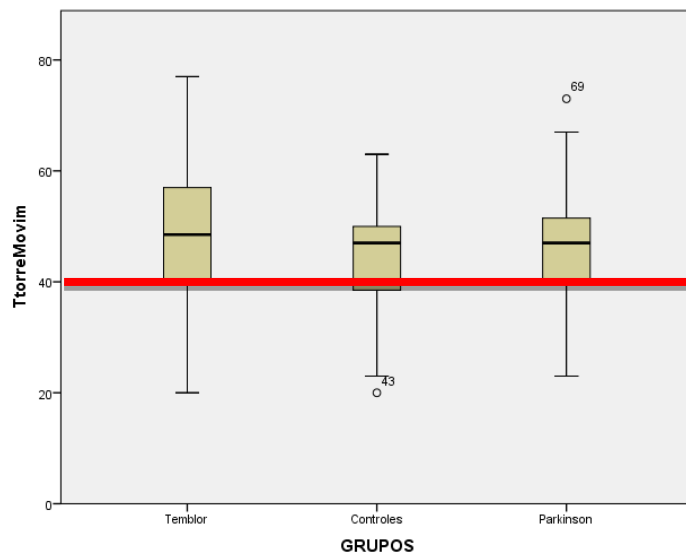
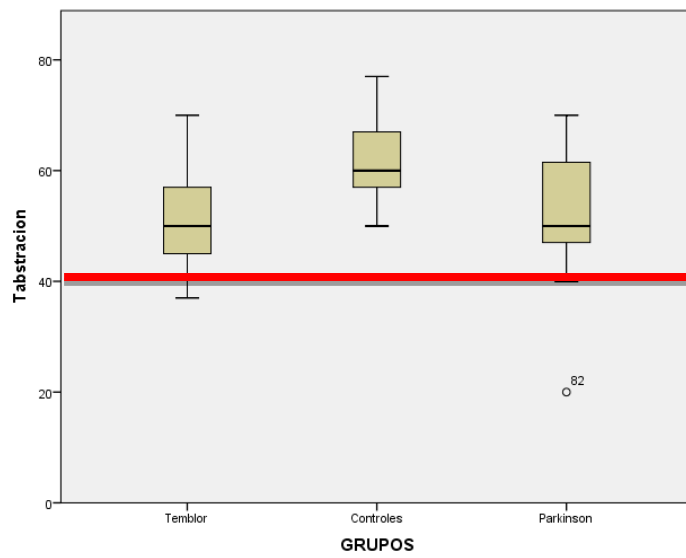
Puntuación T=40











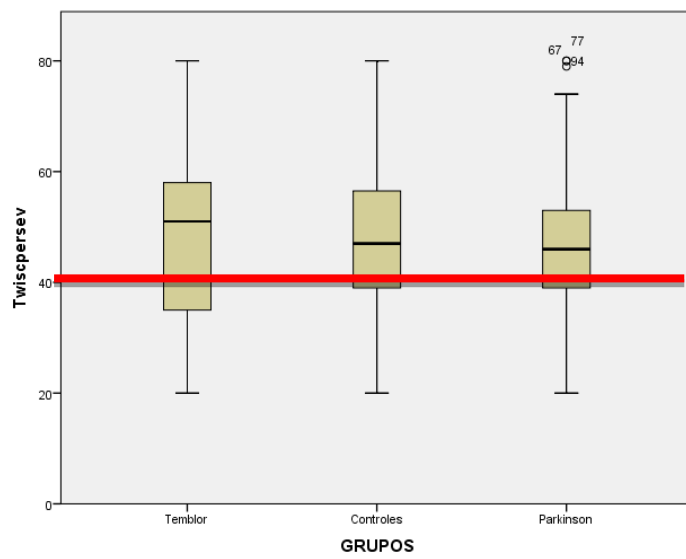
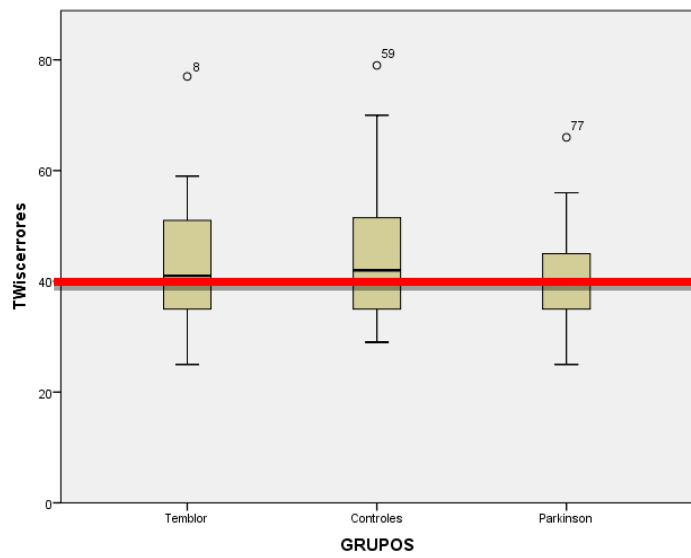


Tabla 26. Rendimiento de los grupos por debajo o igual de la puntuación 40.

| TEST | MENOR DE 40 | EN ET | EN PD | CONTROL | TOTAL | SIG. Chi-cuadrado |
|---|--------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|---------------------------------|----------------------------------|-------------------|
| Dígitos directos | N: (%) Media(Dt.) Rango: | 2 (6) 25 (2,82) 23-27 | 2(6) 30 (4,24) 27-33 | 4 (12) 34,25 (5,62) 27-40 | 8 (8) 30,88 (5,81) 23-40 | n.s |
| Dígitos indirectos | N: Media(Dt.) Rango: | 3 (9) 32,33(5,03) 27-37 | 7 (22) 36,71 (6,21) 23-40 | 1 (0) 33 (0) | 11 (11) 35,18 (5,72) 23-40 | n.s |
| TMT, parte A | N: Media(Dt.) Rango: | N: 14 (44) 32,71(7,50) 20-40 | 19 (60) 32,32(7,55) 20-40 | 5 (16) 36,00 (5,87) 27-40 | 38 (39) 32,95 (7,26) 20-40 | 0,000 EP CO |
| TMT, parte B | N: Media(Dt.) Rango: | 11 (46) 33,91(6,74) 23-40 | 15 (55) 31,00(6,99) 20-40 | 5 (16) 35,80 33-40 | 31 (38) 32,81 (6,59) 20-40 | n.s |
| Clave de Números | N: Media(Dt.) Rango: | 3 (9) 35,67(7,50) 27-40 | 4 (12) 39,25 (1,50) 37-40 | 0 (0) | 7 (7) 37,71 (4,85) 27-40 | n.s |
| Stroop Palabras | N: Media(Dt.) Rango: | 17 (50) 37,29 (4,53) 27-40 | 12(39) 37,00 (3,30) 17-40 | 7(22) 37,57(6,66) 33-40 | 36 (38) 37,25 (5,02) 17-40 | n.s |
| Stroop Color | N: Media(Dt.) Rango: | 11 (35) 37,91(2,77) 33-40 | 11(35) 38,00 (2,23) 33-40 | 6 (19) 40,00 (0) | 28 (29) 38,39 (2,33) 33-40 | n.s |
| Stroop Palabra-color | N: Media(Dt.) Rango: | 8 (26) 34,13 (6,42) 23-40 | 12 (39) 35,50 (6,69) 23-40 | 6 (19) 37,33 (2,58) 33-40 | 26 (27) 35,50 (5,83) 23-40 | n.s |
| MEMORIA VERBAL aprendizaje | N: Media(Dt.) Rango: | 3 (9) 34,33(9,81) 23-40 | 6 (19) 37,33 (3,88) 30-40 | 2 (6) 38,50(2,12) 37-40 | 11 (11) 36,73 (5,46) 23-40 | n.s |
| MEMORIA VERBAL Memoria inmediata | N: Media(Dt.) Rango: | 1 (3) 37 (0,00) 37-37 | 0 (0) | 0 (0) | 1 (3) 30 (0,00) 30-30 | n.s |
| MEMORIA VERBAL Memoria diferida | N: Media(Dt.) Rango: | 1 (3) 30 (0,00) 30-30 | 0 (0) | 0 (0) | 1 (3) 30 (0,00) 30-30 | n.s |
| MEMORIA VERBAL Reconocimiento | N: Media(Dt.) Rango: | 2 (6) 36,50(4,95) 33-40 | 6 (19) 37,33(5,20) 27-40 | 2 (6) 40 (0) 40-40 | 10 (10) 37,70 (4,39) 27-40 | n.s |
| MEMORIA VISUAL aprendizaje | N: Media(Dt.) Rango: | 13 (42) 32,77(5,83) 20-40 | 10() 30,50(5,85) 20-40 | 0 (0) | 23 (28) 31,78 (5,82) 20-40 | 0,002 ET CO |
| MEMORIA VISUAL Memoria diferida | N: Media(Dt.) Rango: | 7(22) 30,57(6,21) 20-40 | 9 (28) 34,89(3,25) 29-39 | 1(3) 40 | 17 (21) 33,41 (5,22) 20-40 | n.s |

| | | | | | | |
|---------------------------------------|----------------------------|---------------------------------|------------------------------------|----------------------------------|----------------------------------|-------------------|
| MEMORIA VISUAL Reconocimiento | N: Media(Dt.) Rango: | 4 (13) 30,50(5,00) 23-33 | 7(22) 20,86 (1,46) 20-23 | 0 (0) | 11 24,36 (5,69) 20-33 | 0,001 EP CO |
| FAS | N: Media(Dt.) Rango: | 5 (16) 35,80(4,86) 30-40 | 3 () 28,67(8,50) 20-37 | 1 (3) 36 | 9 (9) 33,44 (6,54) 20-40 | n.s |
| Animales | N: Media(Dt.) Rango: | 6 (19) 33,83(3,45) 23-40 | 4 (12) 35,25(5,67) 27-40 | 2 (6) 30,00(14,14)) 20-40 | 12 (12) 33,67 (7,93) 20-40 | n.s |
| TVB | N: Media(Dt.) Rango: | 6 (19) 34,50(7,55) 23-40 | 11 (34) 37,00 (,22) 30-40 | 0 (0) | 17 (18) 36,12 (5,46) 23-40 | 0,007 EP CO |
| Semejanzas | N: Media(Dt.) Rango: | 5 (15) 48 (3,08) 43-50 | 3(9) 35,67(14,01)) 20-40 | 1 (3) 53 | 9 (9) 37,44 (6,61) 20-40 | 0,003 CO |
| ToL Movimiento | N: Media(Dt.) Rango: | 10 (31) 32,10(8,03) 20-40 | 9 (28) 31,44(7,29) 23-40 | 9 (28) 31,67(6,30) 20-40 | 28 (29) 31,75 (7,01) 20-40 | n.s |
| ToL Inicio | N: Media(Dt.) Rango: | 8 (26) 39,63(1,06) 37-40 | 7 (22) 35,43(6,94) 20-40 | 3 (9) 39,00(1,73) 37-40 | 18 (17) 37,89 (4,68) 20-40 | n.s |
| ToL Final | N: Media(Dt.) Rango: | 11 (34) 33,27(6,75) 20-40 | 16 (50) 33,13(7,36) 20-40 | 8 (25) 33,75 (7,02) 20-40 | 35 (36) 33,31 (6,89) 20-40 | n.s |
| WISCONSIN WCST Errores | N: Media(Dt.) Rango: | 13 (46) 34,08(3,68) 25-39 | 13 (46) 33,85 (4,77) 25-40 | 13(46) 34,08 (3,96) 29-40 | 39 (48) 34,00 (4,05) 25-40 | n.s |
| WISCONSIN WCST Perseveraciones | N: Media(Dt.) Rango: | 9 (36) 29,67(5,85) 20-37 | 8 (32) 31,38 (6,39) 20-39 | 9 (36) 34,11 (6,21) 20-40 | 26 (32) 31,73 (6,19) 20-40 | n.s |

TE: Temblor esencial, EP: Enfermedad de Parkinson, CO: Controles, Sig: Significación, N: Tamaño de muestra, n.s: no significativo, Dt.: desviación típica, MEC: Mini-examen Cognoscitivo. TMT: Trail Making Test. ToL: Test Torre de Londres, WCST: Test de Clasificación de cartas de Wisconsin, FAB: Frontal Behaviour Assessment. WMS-III: Weschler Memory Scale, BVM-T-R: Test de memoria visual de Breve Revisado., TVB: Test de vocabulario de Boston.

ANEXO 7. PUBLICACIONES RELACIONADAS CON LA PRESENTE TESIS
DOCTORAL.

COMUNICACIONES EN CONGRESOS

- 1) Romero Muñoz, J.P., Puertas Martín, V., Posada, I.J., Molina Arjona, J.A., Benito León, J., Bermejo Pareja, F. Similar alteración cognitiva en pacientes con enfermedad de Parkinson y Temblor Esencial. Datos Iniciales del estudio NEUROTREMOR. LXV Reunión científica de la Sociedad Española de Neurología. Barcelona. 19-23 de noviembre de 2013.
- 2) Puertas-Martín, V., Romero, J.P., Benito León, J., Contador, I., Hernandez Gallego, J., Bermejo-Pareja, B. ¿Por qué a los pacientes con temblor esencial no se les imputa alteraciones cognitivas? Datos del estudio Neurotremor. (Comunicación oral) F. LXVI Reunión científica de la Sociedad Española de Neurología. Valencia. 18-22 de noviembre de 2014.

ARTÍCULOS

- 1) Bermejo-Pareja, F., & Puertas- Martín, V. (2012). Cognitive Features of Essential Tremor: A Review of the Clinical Aspects and: Possible Mechanistic Underpinnings. *Tremor and Other Hyperkinetic Movement disorders (N Y)*, 2. pii: 02-74-541-1. Epub 2012 Sep 14.
- 2) Puertas-Martín, V., Villarejo-Galende, A., Fernández-Guinea, S., Romero-Muñoz, J.P., Sánchez-Ferro, A., Bermejo-Pareja, F., Louis, E.D., & Benito-León, J. Cognitive profile of patients with essential tremor: comparison with Parkinson's disease and control group. (*Enviado*).